МАТЕРИАЛЫ VIII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ 16–18 АПРЕЛЯ 2026 ГОДА.
МОСКВА

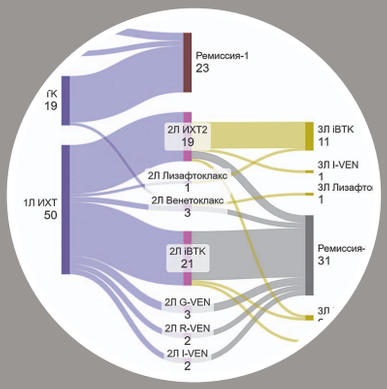
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

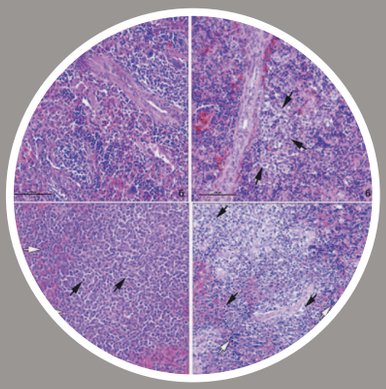
ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

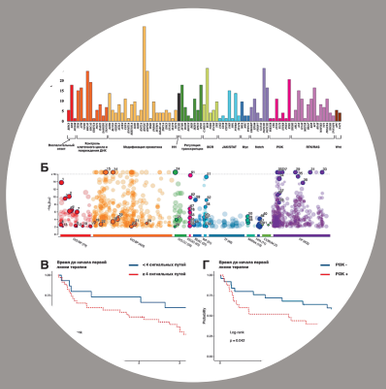
ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

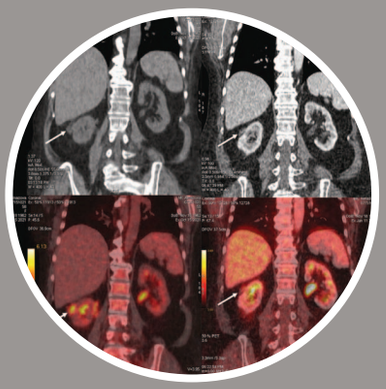
ПРИЛОЖЕНИЕ
71.2. 2026

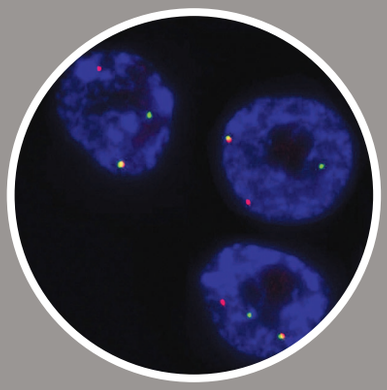
RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)

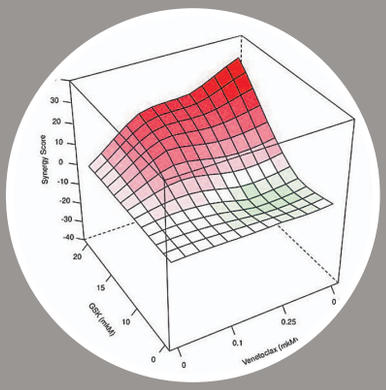


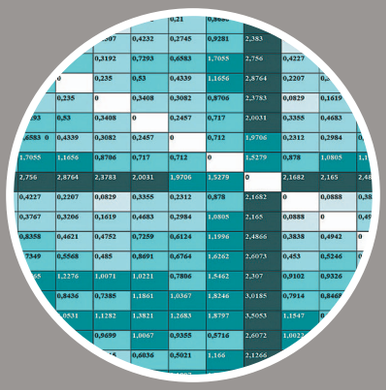


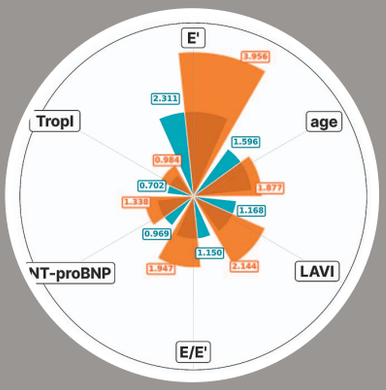


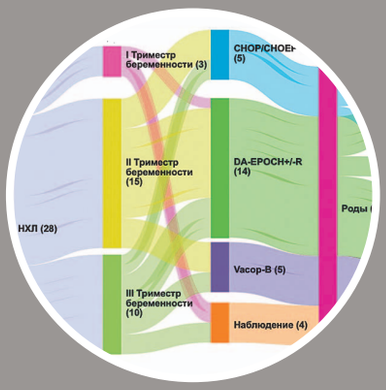


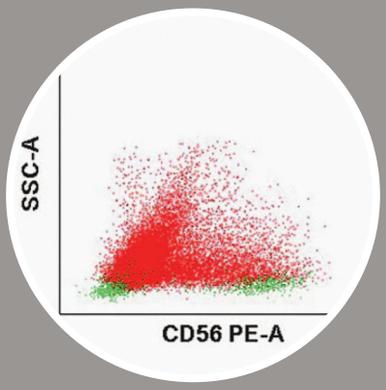


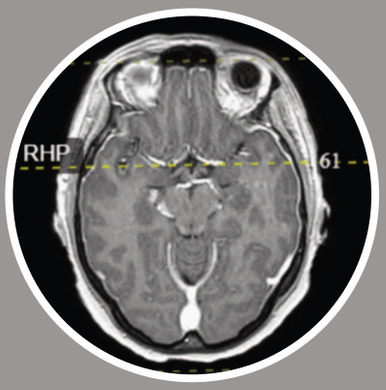












Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Объединенный VIII Конгресс гематологов России и V Конгресс трансфузиологов России проходит в год 100-летия Национального медицинского исследовательского центра гематологии Минздрава России. Это знаковая дата в истории всей медицины. Решение о создании первого в мире института переливания крови, поставившего своей задачей изучение заболеваний системы крови и возможностей донорства, открыло новый этап в развитии медицинской науки. С первых дней институт переливания крови, основанный Александром Богдановым, объединил науку и клинику, стал медицинским и научно-образовательным учреждением мирового уровня, и наш сегодняшний Конгресс — это достойное продолжение заложенных Александром Богдановым традиций поисков, экспериментов и нацеленности на результат.

Представленные в этом сборнике тезисы, в том числе докладов и постерных выступлений Объединенного VIII Конгресса гематологов России и V Конгресса трансфузиологов России, охватывают все ключевые направления гематологии и трансфузиологии: опухолевые и неопухолевые заболевания системы крови, безопасность и клиническое использование компонентов донорской крови, лабораторные исследования, вопросы организации здравоохранения. Кроме секционных и пленарных заседаний запланированы образовательные лекции и экспертные советы.

Традиционно повестка секционных заседаний была сформирована по результатам оценки экспертной комиссией поступивших почти 700 тезисов. Лучшие 127 из них были отобраны для представления в качестве устных докладов и 100 работ представлены на постерной экспозиции.

На заседаниях различных секций Конгресса будут отражены самые передовые результаты современной гематологии и трансфузиологии. В том числе большое внимание в программе Конгресса уделено развитию клеточных технологий. В 2025 году завершилось регистрационное клиническое исследование первого российского CAR-T-клеточного препарата «Утжефра», разработанного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. На конгрессе будут представлены результаты этого исследования, а также заявлены новые проекты по созданию клеточных продуктов для терапии множественной миеломы и острых миелоидных лейкозов. 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 работе в рамках сателлитных симпозиумов российских и зарубежных фармацевтических компаний, ориентированных на российский рынок.

С 2025 года ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России стало базовой организацией государств-участников СНГ в области гематологии. Это решение Экономического совета СНГ расширяет перспективы и одновременно налагает особую ответственность. В заседаниях Конгресса примут участие ведущие гематологи и специалисты служб крови республик Беларусь, Казахстан, Узбекистан и Кыргызской Республики, которые поделятся опытом лечения пациентов с заболеваниями системы крови, а также организации и развития донорства, производства биотехнологической продукции. Запланировано первое совместное заседание представителей гематологических центров стран СНГ по вопросам дальнейшего сотрудничества.

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 — уникальная площадка междисциплинарного взаимодействия, которая задает вектор дальнейшего развития гематологии во всех регионах нашей страны.

История ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, которая начиналась со смелых экспериментов по переливанию крови небольшой группой врачей, выросла в многотысячное сообщество специалистов разных профилей. За каждым протоколом, за каждым исследованием, за каждым клиническим случаем — дни и ночи упорной работы, поиск ответа, несмотря ни на что, иногда неудачи, иногда отчаяние. Но благодаря этому упорству каждый год тысячи и тысячи пациентов возвращаются к жизни, благодарят врачей за возможность видеть эту весну, растить детей, заниматься любимым делом. Рецепт этого успеха и прост, и сложен одновременно.

Председатель организационного комитета VIII Конгресса гематологов России,
генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
член-корреспондент РАН,
главный редактор журнала «Гематология и трансфузиология»,
доктор медицинских наук

Е.Н. Паровичникова

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

Т.В. Гапонова

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы докладов VIII Конгресса гематологов и V Конгресса трансфузиологов России

Абдулхаликова З.К., Ашимханов А.А., Байков В.В., Бархатов И.М., Морозова Е.В.
Оценка эффективности терапии у пациентов с распространенным системным мастоцитозом (по данным НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой)..... 23

Абрамова Т.В., Селиванова Д.С., Пшеничникова О.С., Герб М.В., Димитриева О.С., Юрьев И.С., Яструбинецкая О.И., Зозуля Н.И., Сурин В.Л.
Генетические аспекты наследственного дефицита естественных антикоагулянтов..... 24

Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Кистенева Л.Б., Антипят Н.А., Гребенникова Т.В.
Скрининг маркеров альфа-, бета- и гамма-герпесвирусов (*Orthoherpesviridae*) у потенциальных доноров крови, проживающих в Москве и Московской области..... 24

Асилов С.С.
Гаплоидентичная трансплантация при апластической анемии: смена парадигмы и клиническая реализация в развивающемся трансплантационном центре..... 25

Барабанщикова М.В., Жоголев Д.К., Чернышова Д.А., Рудакова Т.А., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Кулагин А.Д., Моисеев И.С.
Двухкомпонентная профилактика реакции «трансплантат против хозяина» циклофосфамидом и руксолитинибом: опыт применения в реальной клинической практике..... 25

Бархатов И.М., Бондаренко С.Н., Арзамазова В.И., Садыков А.М., Бабенко Е.В., Аюбова Б.И., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Молекулярно-генетический мониторинг оценки элиминации опухолевого клона как инструмент прогнозирования рецидива после алло-ТГСК у пациентов с острым миелоидным лейкозом..... 26

Бидерман Б.В., Кохно А.В., Большаков В.А., Двирнык В.Н., Кузьмина Л.А., Судариков А.Б.
Молекулярно-генетическая диагностика синдрома VEXAS — опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 26

Богданова Д.А., Пухальская Т.В., Шатилова А.А., Гиршова Л.Л., Демидов О.Н.
Новая комбинированная терапия на основе венетоклакса для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)..... 27

Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Пастухов Н.К., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Поддерживающая терапия гилтеритинибом после алло-ТГСК у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидным лейкозом с мутацией в гене *FLT3*..... 28

Бутина Е.В.
Числовой метод оценки трансфузионных рисков, связанных с антигенами эритроцитов..... 28

Васильева А.Н., Абу-Хадир М.Р., Алешина О.А., Исинова Г.А., Фидарова З.Т., Котова Е.С., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Долгосрочные результаты терапии больных острым лейкозом смешанного фенотипа..... 29

Владовская М.Д., 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., Витрищак А.А., Казанцев И.В., Быкова Т.А., Кулагин А.Д.
Роль трансплантационного центра НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в деятельности гематологической службы СЗФО..... 30

Волчков Е.В., Павлова Т.Ю., Шестопалов Г.И., Пономарева Н.И., Воронин К.А., Процветкина А.В., Романенко Е.С., Бурцев Е.А., Абрамов Д.С., Казарян Г.Р., Федорова А.С., Мартыненко В.В., Цыцылина К.А., Кравченко А.И., Степанова В.О., Белкина Ю.Е., Мясникова В.А., Богачева М.В., Данилюк Н.А., Тулявко В.Е., Олейник И.Ю., Полосухина Д.К., Лоскутов И.А., Олещук О.П., Панько Р.О., Быкова Г.В., Толмачева О.П., Королева Д.Н., Мкртчян С.В., Юдакова М.С., Шумакова В.А., Якупова Э.В., Белогурова М.Б., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д., Валиев Т.Т., Мякова Н.В.
Результаты терапии лимфобластных лимфом у детей в Российской Федерации..... 31

Вышаренко Л.Ш., Кузнецов Ю.Н., Лаберко А.Л., Голубовская И.К., Климова О.У., Осипова А.А., Быкова Т.А., Смирнова А.Г., Кулагин А.Д.
Особенности гематологических проявлений у взрослых пациентов с врожденными ошибками иммунитета..... 31

Габеева Н.Г., Королева Д.А., Смольянинова А.К., Бадмажапова Д.С., Иевлева А.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е.
Агрессивные В-клеточные лимфомы: 10-летний опыт применения интенсивной терапии с интеграцией таргетной и клеточной терапии..... 32

Голубева А.В., Кробинец И.И., Щапова А.Ю.
Роль информирования доноров в обеспечении безопасности и регулярности донаций..... 33

Гуржиханова М.Х., Чеканов Н.Н., Салимова Т.Ю., Горонкова О.В., Абасов Р.Х., Мушарова О.С., Райкина Е.В., Масчан М.А.
Роль мутации SLC19A2 c.1223+1G>A в формировании нового эндемичного региона тиамин-зависимой мегалобластной анемии..... 33

Давыдова В.Д., Капранов Н.М., Зотова А.А., Дианов Д.В., Сердюк Я.В., Ненашева Т.А., Иванова Н.О., Никифорова К.А., Заиченко И.Е., Лосев С.Д., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., Боголюбова А.В.
Ранняя разработка CAR-T-продуктов для терапии острого миелоидного лейкоза..... 34

Данилец В.В., Дрозд Т.С., Белякова В.В., Кара В.В., Мартынова Е.А., Погонин А.В., Никитин Е.А., Жидиляев Д.В., Тамкаева М.К., Буланов А.Ю.
Выявление клинически значимых анти-M антител..... 34

Двирнык В.Н., Кохно А.В., Обухова Т.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
ОМЛ с перестройкой гена *MECOM* — особенности лабораторной диагностики..... 35

Дробинина А.П., Лукьянова И.А., Судариков А.Б., Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Гальцева И.В., Чабаева Ю.А., Паровичникова Е.Н.
Оценка прогностического значения персистенции минимальной остаточной болезни у пациентов с острым миелоидным лейкозом с мутацией *NPM1*..... 36

Звонков Е.Е., Королева Д.А., Щецова О.О., Дроков М.Ю., Галстян Г.М., 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 по протоколу «ЛКМ-2016»..... 37

Зеркаленкова Е.А., Абасов Р.Х., Матвеев Е.В., Ильясова К.Р., Калинина И.И., Масчан М.А.
Перестройки гена *KMT2A* при ОМЛ у детей — определение в данных полногеномного секвенирования и клиническое применение..... 39

Зозуля Н.И., Суренков А.А., Двирнык В.Н.
Эмицизумаб в лечении рефрактерной приобретенной гемофилии: от фульминантного течения к контролируемому состоянию (5-летний опыт наблюдения)..... 40

Ильясова К.Р., Казакова А.Н., Козеев В.А., Матвеев Е.В., Абасов Р.Х., Масчан М.А., Зеркаленкова Е.А.
Диагностические подходы к выявлению криптических перестроек BCL11B в острых лейкозах..... 40

Калмыкова О.С.
Аллоиммунизация гематологических больных при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов донорской крови..... 41

Карпова О.В., Духанина О.Д., Бабушкина А.И., Можжерин Ю.В., Лысенко М.А., Вторенко В.И., Майорова О.А.
Изменения в социодемографическом портрете донора крови: ретроспективный анализ 2014–2024 гг...... 42

Кашлакова А.И., Дроков М.Ю., Фидарова З.Т., Горенкова Л.Г., Суримова В.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Кондиционирование с включением высоких доз децитабина и поддерживающая терапия трансфузиями лимфоцитов донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов вне ремиссии острого миелоидного лейкоза..... 42

Кириенко А.Н., Мотыко Е.В., Кустова Д.В., Леппянен И.В., Иванова К.А., Герт Т.Н., Ефремова Е.В., Мартынкевич И.С.
Мутации в генах эпигенетической регуляции как ключевой компонент мутационного ландшафта Ph-негативных миелопролиферативных новообразований..... 43

Кислова М.И., Иванова М.О., Салахеева Е.Ю., 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., Журавков А.В., Алексеева Д.В., Дубов В.С., Кудинова И.Ю., Дедюхина К.С., Зинина Е.Е., Бахтина В.И., Любченко М.А., Усанкин И.С., Мурзабекова М.А., Мартынова Ю.П., Каден М.В., Комарцева Е.Ю., Старикова Е.В., Бялик Т.Е., Пискунова И.С., Птушкин В.В., Никитин Е.А.
Эффективность венетоклакс-содержащих режимов у пациентов с рецидивом хронического лимфолейкоза после химиоиммунотерапии: данные многоцентрового исследования в России 44

Клюхин В.В., Райкина Е.В., Сметанина Н.С.
Молекулярно-генетическая характеристика врожденной дизэритропоэтической анемии в Российской Федерации 45

Клясова Г.А., Федорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Коваль Н.О., Липухин Э., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Хохлявина Р.М., Звездкина Г.С.
Азтреонам/авибактам — новый антибиотик выбора в лечении инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз 46

Козеев В.А., Абасов Р.Х., Казакова А.Н., Гуржиханова М.Х., Джумагазиева Д.С., Зеркаленкова Е.А., Лагойко С.Н., Чекменева Ю.Ю., Румянцева Ю.В., Масчан М.А., Карачунский А.И.
Характер хромосомных изменений при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей 46

Колева Л.Д., Крюкова А.В., Долгих И.А.
Дефицит пируваткиназы: вклад ретикулоцитоза и трансфузий в определение активности фермента 47

Константинова Т.С., Виноградов А.В., Свешникова Ю.В.
Прецизионная медицина в реальной клинической практике Областного гематологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» 48

Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Ковригина А.М., Яцык Г.А., Никулина Е.Е., Судариков А.Б., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н.
Опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в терапии больных первичной лимфомой ЦНС 49

Костарева И.О.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром лейкозе у 200 детей: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2021–2024 гг. 50

Костин А.И., Гоголевский А.С., Краснова Е.И., Буланов А.Ю., Чиркова К.С., Богданова А.С., Семенова Ю.Р., Ануров А.Ю., Виноградов И.А., Клычникова Е.В.
Пулирование, патогенредукция и лиофилизация криопреципитата — сравнение технологий 51

Котов И.С., Цаур Г.А., Четверикова Е.А., Нохрина Е.С., Мухачева Т.А., Пономарев А.И., Пермикин Ж.В., Вержбицкая Т.Ю., Власова А.А., Савельев Л.И., Цвиренко С.В., Попов А.М., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Фечина Л.Г.
Диагностика острого лимфобластного лейкоза с перестройками гена *CRLF2* у детей 52

Кравцова А.А., Королева Д.А., Щецова О.О., Багова М.О., Магомедова А.У., Марголин О.В., Гительзон Е.С., Субботин А.С., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К.
ПЭТ-адаптированный протокол терапии первой линии с включением ниволумаба для лечения пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина 52

Кробинец И.И., Щапова А.Ю., Бодрова Н.Н., Манучарова К.А., Гавровская С.В.
Ошибки типирования антигенов эритроцитов у пациентов онкогематологического профиля 53

Крылова Я.В., Федорова Л.В., Кондакова Е.В., Бейнарович А.В., Смирнова А.Г., Стельмах Л.В., Власова Ю.Ю., Байков В.В., Гусак А.А., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после терапии биспецифическими антителами при В-клеточных неходжкинских лимфомах 53

Куга П.С., Эстрина М.А., Симановская М.С., Алянский А.Л., Певцов Д.Э., Кулагин А.Д.
Тенденция к увеличению возраста доноров гемопоэтических стволовых клеток и возможные пути омоложения потенциальных доноров федерального регистра доноров костного мозга 54

Кузнецов Ю.Н., Голубовская И.К., Быкова Т.А., Климова О.У., Рудакова Т.А., Осипова А.А., Лаберко А.Л., Буг Д.С., Смирнова А.Г., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д.
Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов с врожденными синдромами костномозговой недостаточности 54

Кузьминова Ж.А.
Эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и микофенолата мофетилом у детей с аутоиммунной гемолитической анемией 55

Куксина Е.В., Хичева Г.А., Жемарина И.Б., Купряшов А.А.
Раннее применение препаратов железа у больных с умеренной кровопотерей после операций с искусственным кровообращением 56

Кулемина О.В., Челышева Е.Ю., Волошин С.В., Величко А.Н., Мартынкевич И.С., Ефремова Е.В., Шухов О.А., Матвиенко Ю.Д., Читанава Т.В., Сиордия Н.Т., Лазорко Н.С., Сбитякова Е.И., Точеная Е.Н., Милеева Е.С., Пирхало А.А., Немсцверидзе Н.Н., Шналиева Н.А., Хорджасов Л.О., Шуваев В.А., Туркина А.Г., Ломаиа Е.Г.
Отдаленные результаты терапии понатинибом в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза у пациентов с мутацией или без мутации *T315I* 56

Кустова Д.В., Мотыко Е.В., Кириенко А.Н., Леппянен И.В., Иванова К.А., Герт Т.Н., Мартынкевич И.С.
Молекулярно-генетические предикторы резистентности к терапии ИТК у пациентов с ХМЛ 57

Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Шухов О.А., Паровичникова Е.Н.
Характеристика амбулаторного этапа оказания гематологической помощи в субъектах Российской Федерации 58

Латышев В.Д., Ковригина А.М., Щепина К.М., Осипова Д.С., Костина И.Э., Лукина Е.А.
Предварительные результаты проспективного исследования эффективности и безопасности терапии траметинибом у взрослых больных с гистиоцитозами 58

Лепик Е.Е., Козлов А.В., Кондакова Е.В., Стельмах Л.В., Лепик К.В., Власова Ю.Ю., Попова М.О., Моисеев И.С., Шнейдер Т.В., Успенская О.С., Денисова В.В., Демченкова М.В., Кемайкин В.М., Семенова А.А., Тумян Г.С., Зюзгин И.С., Байков В.М., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Долгосрочные исходы реальной клинической практики в международном многоцентровом исследовании агрессивных периферических Т-клеточных лимфом 59

Лучкин А.В., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Михайлова Е.А.
Носительство герминальных мутаций, отвечающих за развитие врожденной костномозговой недостаточности, у больных с приобретенной аплазией костного мозга 59

Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Габеева Н.Г., Белкина Д.С., Марголин О.В., Фастова Е.А., Багова М.О., Нестерова Е.С., Витер М.Е., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Звонков Е.Е.
Результаты лечения пожилых больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) (нерандомизированное исследование) 60

Малинникова Е.Ю.
За пределами легких: почему гематолог должен быть готов к тяжелому гриппу 61

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н.
Профессиональные риски врача-гематолога 62

Малясова Н.С., Павлова А.В., Абасов Р.Х., Деордиева Е.А., Сметанина Н.С., Райкина Е.В.
Соматические мутации в гене *TP53* как предиктор риска миелоидных новообразований при синдроме Швахмана — Даймонда 62

Манучарова К.А., Кробинец И.И., Щапова А.Ю.
Трансфузиологические риски многократных гемотрансфузий: клинический случай гемолиза, обусловленного аллоантителами системы KIDD 63

Маркелов В.В., Осипов Ю.С., Соколова Е.К., Волошин С.В., Пятыгин Д.П., Алексеева Ю.А., Синкевич А.А., Терешенкова П.А., Хасанова Н.А., Суртаева Д.И., Зинина Е.Е., Самойлова О.С., Минаева Н.В., Глонина Н.Н., Анчукова Л.В., Патракова Е.В., Зубкова Е.В., Кувшинов А.Ю., Зюзгин И.С., Украинченко Е.А., Колесникова М.А., Степочкин И.С., Павлюченко Е.С., Виноградова Ю.Н., Константинова Т.С., Гавриленко А.Н., Давтян А.А., Мясников А.А., Медведева Н.В., Чекалов А.М., Попова М.О., Салогуб Г.Н., Федорова Л.В., Лепик К.В., Стельмах Л.В., Кондакова Е.В., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Первая линия терапии первичной лимфомы центральной нервной системы: всероссийское многоцентровое исследование 63

Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Куликов С.М., Чабаева 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.
Клинико-демографические характеристики больных истинной полицитемией и миелофиброзом в России 64

Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н., Авербух О.М., Лукина Е.А.
Таргетная терапия системного мастоцитоза: опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 64

Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Суборцева И.Н., Лукина Е.А., Моисеева Т.Н., Шатохина Е.А., Двирнык В.Н., Судариков А.Б., Ковригина А.М.
Особенности диагностики системного мастоцитоза..... 65

Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Туполева Т.А., Баженов А.И., Потемкин И.А.
Проблема гепатита Е в службе крови..... 65

Михалева М.А., Мотыко Е.В., Кувшинов А.Ю., Мартынкевич И.С., Сидоркевич С.В.
Прогностическая значимость активации сигнальных клеточных путей у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом..... 66

Михальцова Е.Д., Мочкин Н.Е., Олимжонов К.А., Самойлова А.А., Саржевский В.О., Протопопова Ю.В., Багова М.О., Фидарова З.Т., Мангасарова Я.К., Довыденко М.В., Миронова Д.А., Сайдуллаева И.С., Пичугина А.А., Попова Н.Н., Кузьмина Л.А., Горенкова Л.Г., Звонков Е.Е., Бадмажапова Д.С., Королева Д.А., Мельниченко В.Я., Лучкин А.В., Терехова Е.О., Дедяев В.А., Лучкина В.К., Моздон М.А., Ерошенков Д.Ю., Семенова А.А., Кашлакова А.И., Дроков М.Ю., Каюмов А.А., Исламов М.С., Паровичникова Е.Н.
Структура острой РТПХ в исследовании «Рандомизированное открытое международное многоцентровое исследование по сравнению циклофосфамида в дозе 25 мг/кг/сут. в комбинации с циклоспорином А, микофенолатом мофетилом и циклофосфамида в дозе 50 мг/кг/сут. в комбинации с циклоспорином А, микофенолатом мофетилом в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» при трансплантации аллогенных стволовых клеток крови в режиме пониженной интенсивности», NCT05158608..... 67

Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Смирнова А.Г., Епифановская О.С., Жоголев Д.К., Чернышева Д.В., Мазинг А.В., Лапин С.В., Холопова И.В., Ботина А.В., Байков В.В., Косарев О.В., Кулагин А.Д.
Разработка режима трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с посттрансплантационным бендамустином при рефрактерных миелоидных новообразованиях..... 68

Моор Ю.В.
Центр амбулаторной трансфузиологической помощи — новая форма оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология»..... 69

Мотыко Е.В., Кириенко А.Н., Кустова Д.В., Герт Т.Н., Леппянен И.В., Моторин Д.В., Гиршова Л.Л., Карягина Е.В., Сидоркевич С.В., Мартынкевич И.С.
Анализ генетического ландшафта пациентов с острыми миелоидными лейкозами с использованием метода высокопроизводительного секвенирования..... 69

Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Горохова К.С., Мельниченко В.Я., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е., Самойлова А.А., Рукавицын А.А., Богатырев В.С., Мамедова А.А., Шорохов Н.С., Протопопова Ю.В.
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при множественной миеломе (ММ) в эпоху даратумумаба в условиях реальной клинической практики. Опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России..... 70

Накастоев И.М., Гальцева И.В., Спицын В.К., Давыдова Ю.О., Байтерякова О.Н., Капранов Н.М., Гапонова Т.В.
Анализ выживаемости гемопоэтических стволовых клеток после криоконсервации..... 71

Неверова А.Л., Виноградова О.Ю., Черников М.В., Лазарев И.Е., Птушкин В.В.
Динамика эпидемиологических показателей диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны и лимфомы из клеток зоны мантии в Московском регионе за период 2012–2023 гг...... 71

Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Исраилова И.Л., Худовекова А.С., Обухова Т.Н., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Звонков Е.Е.
Высокая экспрессия белков-регуляторов транскрипции при фолликулярной лимфоме — надежный маркер гистологической трансформации опухоли..... 72

Никитин Е.А., Белякова В.В., Емельянова Э.Б., Римашевская Е.В., Кречетова А.В.
Моноспецифический прямой антиглобулиновый тест: анализ клинического значения..... 73

Никитин Е.А., Зиганшин Р.Х., Белякова В.В., Римашевская Е.В., Емельянова Э.Б.
Посттрансляционные модификации антиэритроцитарных антител могут определять тяжесть аутоиммунного гемолитического процесса..... 74

Новиков В.А., Галстян Г.М., Модел С.В.
Эхокардиографическая диагностика инфекционного эндокардита у онкогематологических больных с сепсисом..... 75

Обухова Т.Н., Галкина Н.Л., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Грибанова Е.О., Чабаева Ю.А., Сейдалиева К.Р., Ершов А.А., Куликов С.М., Менделеева Л.П.
Оценка прогностического значения gain/amp1q21 в условиях различных систем стратификации риска при впервые диагностированной множественной миеломе..... 75

Олимжонов К.А., Каюмов А.А., Асилов С.С., Мухаммадиев С.Б., Махмадалиева Г.З., Дроков М.Ю.
Результаты применения низкодозного посттрансплантационного циклофосфамида при аллогенной ТГСК в Республике Узбекистан..... 76

Павлова Д.Е.
Использование интегральных методов оценки гемостаза у детей..... 77

Панкрашкина М.М., Виноградова О.Ю., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Кочкарева Ю.Б., Черников М.В., Птушкин В.В.
Применение аватромбопага при резистентных формах иммунной тромбоцитопении..... 77

Петинати Н.А., Садовская А.В., Дризе Н.И., Васильева А.Н., Алешина О.А., Падерина А.С., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.
Динамика изменения МСК больных острыми лейкозами в течение заболевания..... 78

Петровский Д.Ю., Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Голобоков А.В., Сампиев М.С., Королева А.А., Мишин Г.В., Ким А.Ю., Ражаева М.У.
Опыт эндопротезирование плечевого и локтевого суставов у больных с гемофилией..... 78

Пичугина А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Королева О.М., Покровская О.С., Овсянникова Л.С., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Гальцева И.В., Кохно А.В., Паровичникова Е.Н.
Оценка эффективности и безопасности терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами у пациентов с острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическим синдромом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 79

Платонова Е.Ю., Соколов В.А., Сеничкина Д.А., Гапоненко И.Н., Ермолаева А.А., Коптева О.С., Петухова Н.В., Гуреев М.А., Шаройко В.В., Семенов К.Н., Порозов Ю.Б., Юкина Г.Ю., Цветков Н.Ю., Шакирова А.И., Лепик К.В., Моисеев И.С.
Разработка и доклинические исследования нового таргетного ингибитора иммунных контрольных точек против острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома..... 80

Поденок А.В., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А.
Эффективность профилактического применения аватромбопага при химиотерапия-индуцированной тромбоцитопенией у пациентов с онкологическими заболеваниями..... 81

Познякова Ю.М., Пшеничникова О.С., Клебанова Е.Е., Галстян Г.М., Сурин В.Л.
Изучение спектра мутаций в гене *ADAMTS13* у пациентов с врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (вТТП) в России..... 81

Пономарев Р.В., Чавынчак Р.Б., Сысоева Е.П., Белякова А.Д., Галимова М.Т., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Лукина Е.А.
Результаты длительного применения поддерживающего режима заместительной ферментной терапии болезни Гоше..... 82

Попова М.О., Акопов А.Л., Мишра Р.П., Швецов А.Н., Рогачева Ю.А., Кондрашов М.А., Тихомирона П.А., Хорошева П.К., Николаев И.Ю., Заграничнов В.Д., Каргабаева А., Гусак А.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Хирургическое лечение инвазивных микозов легких у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 83

Протопопова Ю.В., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Демина Е.А., Мельниченко В.Я., Богатырев В.С., Самойлова А.А., Мамедова А.А., Рукавицын А.А., Банникова А.Е., Смирнова Е.Г., Шорохов Н.С., Туаева А.О., Петухова А.Г.
Эффективность высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток после анти-PD-1 в 3-й и последующей линии при рецидивах и рефрактерном течении лимфомы Ходжкина..... 84

Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Саломашкина В.В., Сурин В.Л., Андреев Н.В., Яструбинецкая О.И., Мамаев А.Н., Зозуля Н.И.
Спектр патогенных вариантов гена *F9* у российских пациентов с гемофилией В..... 85

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Власова Ю.Ю., Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.
Место ПЦР-детекции генов карбапенемаз нативного материала в рутинном скрининге колонизации у пациентов в раннем периоде после алло-ТГСК..... 85

Рудакова Т.А., Быкова Т.А., Кожокарь П.В., Волков Н.П., Жоголев Д.К., Афанасьева К.С., Барабанщикова М.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Предтрансплантационные факторы риска первичной и вторичной несостоятельности трансплантата у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 86

Садреева А.А., Абдурашидова Р.Р., Акежева К.А., Звонков Е.Е., Королева Д.А., Алешина О.А., Белкина Д.С., Мангасарова Я.К.
Прогрессирование неходжкинской лимфомы после CAR-T-терапии: опыт терапии спасения с использованием глофитамаба..... 88

Саруханян С.С., Кузьмина Л.А., Канунников М.М., Покровская О.С., Алешина О.А., Горенкова Л.Г., Котова Е.С., Бурлакова Е.А., Паровичникова Е.Н.
Клинические особенности течения раннего посттрансплантационного периода после алло-ТГСК у пациентов В-ОЛЛ после предшествующей CAR-T-терапии..... 89

Соколова М.А., Кохно А.В., Треглазова С.А., Февралева И.С., Бидерман Б.В., Судариков А.Б.
Частота встречаемости и спектр мутаций генов *EPOR, VHL, EPAS1* и *EGLN1* у больных с эритроцитозами..... 90

Соловьев В.В., Куневич Е.О., Волошин С.В., Раджабова А.М., Успенская О.С., Бекоев Р.Д., Кувшинов А.Ю., Карягина Е.В., Пенькова М.Г., Айдемирова А.А., Ружинская О.С., Рябыкина О.Е., Соколова Н.А., Толстова С.В., Алексеев С.М.
Изучение исходов у молодых пациентов с ОМЛ: данные реальной клинической практики..... 90

Соловьева М.В., Соловьев М.В., Якутик И.А., Бидерман Б.В., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Судариков А.Б., Менделеева Л.П.
Редкие мутации генов *KRAS* и *NRAS* как признак множественной миеломы высокого риска..... 91

Суренков А.А., Двирнык В.Н., Куликов С.М., Зозуля Н.И.
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с приобретенной гемофилией..... 92

Теляшов М.А., Исинова Г.А., Накастоев И.М., Фидарова З.Т., Гапонова Т.В.
Иммуносорбция как метод преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов..... 93

Темлякова Ю.Р., Дудина Г.А., Бодунова Н.А., Матвеева Е.А., Биджиева М.Б., Абрамов И.С.
Микробиомный компас: от эмпирической терапии к персонализированной профилактике жизнеугрожающих осложнений химиотерапии в гематологии..... 93

Тихомирова П.А., Николаев И.Ю., Рогачева Ю.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Волкова А.Г., Спиридонова А.А., Попова М.О., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Анализ КТ-паттернов инвазивного мукормикоза легких и сроков оценки ответа на терапию..... 93

Тумян Г.С., Семенова А.А., Ермакова Ю.В., Чупракова А.С., Чернова А.П., Фролова М.В., Михайлова Н.Б., Федорова Л.В., Сердюк О.Д., Самарина С.В., Николаева Н.В., Лысенко И.Б., Мухарлямова Л.Ф., Хусаинова Г.Н., Медведева Н.В., Мангасарова Я.К., Кувшинов А.Ю., Новицкий А.В., Карягина Е.В., Денисова В.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Дедюхина К.С., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Воробьев А.Д., Самойлова О.С., Батухтина Ю.В., Зуков Р.А., Бабич Е.Н., Александрова Т.Н.
Pola-R-CHP в первой линии терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Данные реальной клинической практики в Российской Федерации..... 94

Фастова Е.А., Подрезов Н.П., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е.
Роль поддерживающей терапии ингибиторами PD-1 после ауто-ТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидива и прогрессирования..... 95

Федорова Л.В., Михайлова Н.М., Лепик К.В., Маркелов В.В., Чекалов А.М., Смыкова О.В., Тумян Г.С., Семенова А.А., Аракелян А.В., Бутаев Л.Ф., Олейник Ю.А., Птушкин В.В., Мангасарова Я.К, Магомедова А.У., Гительзон Е.С., Габеева Н.Г., Королева Д.А., Смольянинова А.К., Звонков Е.Е., Осипов Ю.С., Степанова Н.В., Криницына Т.В., Подманкова Ю.И., Хусаинова Г.Н., Мухарлямова Л.Ф., Смирнова О.Р., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Елхова С.С., Волченков С.А., Зюзгин И.С., Иванова Д.Д, Барях Е.А., Мисюрина Е.Н., Зейналова П.А., Аббасбейли Ф.М., Тимофеева О.Л., Рябухина Ю.Е., Ульянова М.А., Басманова В.В., Цыганок Т.Н., Кимайкина В.Ю., Самарина С.В., Зубкова Е.В., Ованесян С.В., Исхакова А.И., Кувшинов А.Ю., Кузяева А.А., Исаева Г.К., Андриевских М.И., Аржанухина О.Ю., Шелехова Т.В., Морозова И.В., Макаровская П.В., Самойлова О.С., Васильева И.В., Терехова А.Ю., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А., Власова С.В., Лапин В.А., Бахтина В.И., Кулагин А.Д.
Российский опыт применения биспецифического CD20/CD3 антитела глофитамаба у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением В-клеточных лимфом в рамках реальной клинической практики..... 96

Фефелова Е.И., Чистяков Д.С., Иванова Н.О., Ненашева Т.А., Сердюк Я.В., Боголюбова А.В.
Ранняя разработка анти-BCMA CAR-T-клеточного продукта..... 96

Флоринский Д.Б., Жарков П.А.
Фармакокинетические параметры и опыт применения периоперативной продленной инфузии концентрата фактора свертывания VIII и IX у детей с гемофилией А и В..... 97

Хамитов Р.Г., Тураева Р.Р., Жибурт Е.Б.
Особенности переливания крови в субъектах Российской Федерации..... 98

Цвирко К.С., Зиганшина С.Е., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.
Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом..... 98

Цыганова Е.В., Жиленкова А.С.
Актуальные аспекты междисциплинарного взаимодействия при оказании помощи ВИЧ-инфицированным..... 99

Чабин И.А., Подоплелова Н.А., Трахтман П.Е., Сметанина Н.С., Пантелеев М.А.
Два шага к гибели: экспрессия фосфатидилсерина эритроцитами *in vitro* и *in vivo*..... 99

Чекалов А.М., Попова М.О., Цыганков И.В., Рогачева Ю.А., Федорова Л.В., Лепик К.В., Демченкова М.В., Зубкова Е.В., Шнейдер Т.В., Волошин С.В., Потапенко В.Г., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Колесникова М.А., Поспелова Т.И., Суртаева Д.И., Кудинова И.Ю., Леванов А.Н., Самойлова О.С., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Терапия плазмобластной лимфомы на фоне ВИЧ-инфекции в реальной клинической практике: данные многоцентрового ретроспективного исследования..... 99

Чернецкая Д.М., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Саломашкина В.В., Познякова Ю.М., Лихачева Е.А., Яковлева Е.В., Андреев Н.В., Перина Ф.Г., Толмачева А.О., Меликян А.Л., Зозуля Н.И.
Молекулярно-генетическая диагностика 2В типа болезни Виллебранда..... 100

Черных Ю.Б., Мадзяра О.П., Митина Т.А.
Опыт длительного применения руксолитиниба в клинической практике одного центра..... 100

Четверикова Е.А., Цаур Г.А., Мухачева Т.А., Андреева А.А., Перевозова Т.Д., Фечина Л.Г.
Сравнение различных платформ секвенирования для детекции мутаций в гене *TP53* у пациентов с ХЛЛ..... 101

Чиркова К.С., Костин А.И., Камалова А.Р., Буланов А.Ю., Аристакесян А.А., Семенова Ю.Р., Дубовская Т.Н.
Синдром лимфоцитов-пассажиров после ортотопической трансплантации печени: клинический случай..... 102

Чиркова К.С., Костин А.И., Данилец В.В., Кара В.В., Буланов А.Ю., Белякова В.В.
Оценка донорского ресурса для создания Регистра экстренных доноров 0 с низким титром анти-А и анти-В антител в условиях ЧС..... 102

Шарапова М.А., Кучер М.А., Певцов Д.Э., Городнова М.А., Кулагин А.Д.
Влияние характеристик доноров крови и параметров тромбоцитафереза на значение незрелой фракции тромбоцитов и ретикулоцитов в качестве отдельных маркеров состояния гемопоэза..... 103

Шипунова И.Н., Дорофеева А.И., Латышев В.Д., Финякина М.Н., Лукина Е.А.
Особенности стромальных клеток-предшественниц из костного мозга больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией..... 103

Шналиева Н.А., Кулемина О.В., Сиордия Н.Т., Сбитякова Е.И., Лазорко Н.С., Точеная Е.Н., Читанава Т.В., Осипов Ю.С., Иванов В.В., Вирц Ю.В., Гуренок С.Н., Федоренко Т.В., Дышлюк М.М., Бояринова М.А., Васильева Е.Ю., Ломаиа Е.Г.
Атеротромботические осложнения ингибиторов тирозикиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом..... 104

Штыркова С.В., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Данишян К.И., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Предикторы развития инфекции мягких тканей параректальной области при проведении современных программ терапии опухолевых заболеваниями системы крови..... 106

Шухов О.А., Лазарева О.В., Ледовских Ю.А., Омельяновский В.В., Паровичникова Е.Н.
Определение усредненной потребности в применении сопроводительной терапии и терапии осложнений при лечении наиболее значимых опухолевых заболеваний системы крови..... 106

Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Абрамова Т.В., Селиванова Д.С., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л.
Нарушения числа копий генов альфа- и бета-цепей гемоглобина и гемоглобины с гибридными цепями в российской популяции..... 107

Эстрина М.А., Куга П.С., Кулагина И.И., Митина С.В., Богомольный М.П., Бабенко Е.В., Городнова М.А., Алянский А.Л., Певцов Д.Э.
Выбор протокола заготовки гемопоэтических стволовых клеток периферической крови. Опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой..... 107

Юдинцева О.С., Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Быкова Т.А., Антонова Т.В., Паина О.В., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С.
Факторы, влияющие на реактивацию герпесвирусной инфекции у детей с острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 108

Юсупов Т.Р., Кислова М.И., Дмитриева Е.А., Кобзев Ю.Н., Лобань А.П., Гладышева М.А., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Птушкин В.В., Никитин Е.А.
Клинические характеристики и результаты лечения трансформации Рихтера: 15-летний опыт одного центра 109

Яковлева Е.В., Яструбинецкая О.И., Андреев Н.В., Зозуля Н.И.
Тромбозы у больных с наследственными дефицитами факторов свертывания крови ... 109

Яковлева Ю.С., Цвирко К.С., Власова Ю.Ю., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с бластным кризом хронического миелолейкоза в эру ингибиторов тирозинкиназ 110

Материалы постерной сессии VIII Конгресса гематологов России и V Конгресса трансфузиологов России

Абдулкадырова Н.М., Дедяев В.А., Тихомиров Д.С., Лучкина В.К., Моздон М.А., Ерошенков Д.Ю., Терехова Е.О., Абдулпатахов А.Ш., Горенкова Л.Г.
Опыт успешной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с острым гепатитом С 111

Абрамова Т.В., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Димитриева О.С., Саломашкина В.В., Герб М.В., Сац Н.В., Зозуля Н.И.
Изучение генетического профиля у пациентов с болезнью Рандю — Ослера — Вебера (наследственной геморрагической телеангиэктазией) 111

Айдемирова М.И., Фастова Е.А., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е.
Мобилизационная активность короткой и пегилированной формы гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на стабильном кроветворении у пациентов с классической лимфомой Ходжкина: сравнительный анализ 112

Алексеев С.М., Куневич Е.О., Ульянова М.А., Успенская О.С., Бекоев Р.Д., Криволапов Ю.А., Павлинов Г.Б., Айдемирова А.А., Басманова В.В., Башкова М.О., Ворошин Д.С., Ганзин М.И., Гришко В.С., Иванюгин М.Р., Ружинская О.С., Рябыкина О.Е., Сабитова Р.Р., Соколова Н.А., Соловьев В.В., Толстова С.В., Цыренжабэ Ц.Б., Волошин С.В.
Перспективы иммунохимиотерапии в первой линии лечения классической лимфомы Ходжкина 113

Алешина О.А., Котова Е.С., Лучкина В.К., Бондаренко С.Н., Гришунина М.Е., Власова С.В., Свешникова Ю.В., Чабаева Ю.А., Паровичникова Е.Н.
Результаты терапии Ph-позитивных В-клеточных острых лимфобластных лейкозов у взрослых по протоколу Российской исследовательской группы ОЛЛ-2012м 114

Антипова А.С., Баранова О.Ю., Ибрагимов А.М., Купрышина Н.А., Монин И.С., Мурзо В.В., Тумян Г.С.
Применение инотузумаба озогамицина в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерными острыми В-лимфобластными лейкозами (р/р В-ОЛЛ), а также его роль в эрадикации минимальной остаточной болезни. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 114

Аржанцев А.С., Васильев А.Э., Андреев Н.В., Яковлева Е.В., Зозуля Н.И., Данишян К.И.
Эндоваскулярные вмешательства на коронарных артериях у пациентов с наследственными нарушениями гемостаза 115

Афанасов А.О., Фидарова З.Т., Дроков М.Ю., Лучкин А.В., Абрамова А.В., Латышев В.Д., Михайлова Е.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Первые результаты "up front" трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора у пациентов со сверхтяжелой апластической анемией и инфекционными осложнениями в дебюте: опыт одного центра 115

Аюбова Б.И., Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Пастухов Н.К., Жоголев Д.К., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Сравнительный анализ протоколов терапии различной интенсивности для пациентов с рефрактерным/рецидивным ОМЛ 116

Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И.
Альбутрепенонаког альфа в терапии тяжелой гемофилии В: описание клинического случая 117

Балаева А.Б., Гапоненко И.Н., Полищук П.А., Маркелов В.В., Сергеев В.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Кулагин А.Д.
Одноэтапная активация Т-клеток и элиминация В-клеток при производстве CAR-T с применением биспецифических анти-CD3/CD20 антител 117

Белкина Д.С., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Бабаева Ф.Э., Ковригина А.М., Глинкина С.А., Обухова Т.Н., Ершов А.А., Звонков Е.Е.
Анапластическая крупноклеточная АЛК-положительная В-клеточная лимфома 118

Белкина Д.С., Бидерман Б.В., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Габеева Н.Г., Судариков А.Б., Звонков Е.Е.
Первые результаты исследования молекулярно-генетического профиля ДВККЛ с помощью высокопроизводительного секвенирования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 119

Березина О.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Колесникова М.А., Обгольц Ю.Н., Воронцова Е.В., Войтко М.С., Бахтина В.И., Гаммершмид Ю.С., Дедюхина К.С., Дубов В.С., Зинина Е.Е., Кудинова И.Ю., Цыганок Т.Н., Кислова М.И., Птушкин В.В., Никитин Е.А.
Ингибитор BCL2 в терапии хронического лимфолейкоза: реальная клиническая практика Сибири и Дальнего Востока 120

Бровкина Е.А., Чабин И.А., Бовт Е.А., Сметанина Н.С.
Влияние спленэктомии на свойства эритроцитов у пациентов с наследственным сфероцитозом 120

Быкова Т.А., Осипова А.А., Слесарчук О.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при врожденных синдромах костномозговой недостаточности у детей 121

Васильченкова П.И., Никулина О.Ф., Цветаева Н.В., Чавынчак Р.Б., Гальцева И.В., Лукина Е.А.
Особенности лабораторной картины холодовой агглютининовой болезни 121

Виноградова О.Ю., Егорян Л.Б., Шихбабаева Д.И., Неверова А.Л., Панкрашкина М.М., Мошетова Л.К.
Офтальмологическая картина у пациентов с хроническим миелолейкозом при его диагностике и на фоне терапии таргетными препаратами 122

Волков Н.П., Моисеев И.С., Жоголев Д.К., Кривицкая М.В., Бейнарович А.В., Зиганшина С.Е., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д.
Оценка эффективности стартовой терапии вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у взрослых пациентов после алло-ТГСК 123

Ворошин Д.С., Куневич Е.О., Волошин С.В., Павлинов Г.Б., Бекоев Р.Д., Успенская О.С., Пенькова М.Г., Башкова М.О., Михалева М.А., Кувшинов А.Ю., Алексеев С.М.
Сравнительный анализ эффективности таргетных препаратов в контексте различных линий терапии хронического лимфолейкоза: опыт Ленинградской областной клинической больницы 123

Гавровская С.В., Кробинец И.И., Бодрова Н.Н., Щапова А.Ю.
Риск иммунизации реципиента тромбоцитами донора с редким генотипом 124

Галимова М.Т., Чавынчак Р.Б., Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина Е.А.
Анализ эффективности долгосрочной субстратредуцирующей терапии у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа 125

Гарифуллин А.Д., Крысюк О.Б., Чубукина Ж.В.
Сравнительная оценка различных методов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови 125

Горюнов Е.С., Чекалов А.М., Коцелябина П.В., Маркелов В.В., Федорова Л.В., Попова М.О., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Опыт применение глофитамаба у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением В-клеточных лимфом на фоне ВИЧ 126

Грабарева В.А., Фефелова Е.И., Ненашева Т.А., Иванова Н.О., Алешина О.А., Боголюбова А.В.
Предшествующая терапия ингибиторами тирозинкиназ не снижает качество анти-CD19 CAR-T-клеточного продукта 127

Грачев А.Е., Гальцева И.В., Винникова А.Б., Грибанова Е.О., Валитова А.Д., Рыжко В.В., Цой Ю.А., Старченко С.Э., Куликов С.М., Звонков Е.Е.
Интенсификация терапия макроглобулинемии Вальденстрема у пациентов моложе 65 лет с факторами неблагоприятного прогноза 127

Димитриева О.С., Абрамова Т.В., Зозуля Н.И.
Антиангиогенная терапия у пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией 128

Дмитриева Е.А., Колтакова М.С., Кислова М.И., Елена В.Н., Почтарь М.Е., Луговская С.А., Кобзев Ю.Н., Алла П.Л., Белла В.Б., Судариков А.Б., Птушкин В.В., Никитин Е.А.
Эффективность и переносимость комбинированных режимов на основе ибрутиниба и химиоиммунотерапии (iFCR, iBR) у пациентов с хроническим лимфолейкозом 128

Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Середавкина Н.В., Панченко Е.П.
Влияние прямых оральных антикоагулянтов на диагностику волчаночного антикоагулянта в тестах с ядом змеи Рассела 130

Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М., Шуплецова И.А., Чабаева Ю.А., Кохно А.В.
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому 130

Дюкова Ю.В., Лапин В.А., Иевлева А.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е.
Есть ли жизнь после CAR-T? 131

Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г., Ковригина А.М.
Интестинальные Т-клеточные лимфомы: две стороны одной медали 132

Зубарев А.Е., Лучкин А.В., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Февралева И.С., Судариков А.Б., Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н.
Диагностика и терапия парвовирусной В19-инфекции у больных с апластической анемией и другими синдромами костномозговой недостаточности 132

Йовдий А.В., Смольникова М.В., Маслова А.А., Шерстнев Ф.С., Горбачевская Е.В.
Сложные случаи определения антигенов эритроцитов у больных с заболеваниями системы крови 133

Казакова А.Н., Зеркаленкова Е.А., Лагойко С.Н., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И.
Острый лимфобластный лейкоз с t(12;21) у 5 пар близнецов 133

Калашникова Д.В., Мордык А.В., Кириллова Е.Г., Пузырева Л.В.
Факторы неблагоприятного исхода у пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией 134

Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Менделеева Л.П.
Иммунофенотип плазматических клеток при системном AL-амилоидозе 135

Ким А.Ю., Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Ражаева М.У., Карпов Е.Е., Петровский Д.Ю., Сампиев М.С., Королева А.А., Садыкова Н.В., Голобоков А.В., Савенков А.А.
Факторы риска развития перипротезной инфекции у пациентов с гемофилией 135

Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Никулина Е.Е., Судариков А.Б., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Смирнова А.Б., Паровичникова Е.Н.
Первичная интраокулярная лимфома. Собственный опыт терапии 136

Королева Д.А., Щецова О.О., Рекстынь А.В., Леденев Н.С., Кхир-Бек А.М., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Яцык Г.А., Звонков Е.Е.
Собственный опыт терапии больных первичной лимфомой ЦНС, возникшей на фоне рассеянного склероза. Описание клинических случаев 136

Котова Е.С., Алешина О.А., Чабаева Ю.А., Исинова Г.А., Соколов А.Н., Васильева А.Н., Лучкина В.К., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Долгосрочные показатели выживаемости у взрослых пациентов с рецидивами BCR::ABL1-негативных острых лимфобластных лейкозов. Данные регистра ОЛЛ-2016 137

Кошкина У.Г., Шпирко В.О., Аракелян А.В., Рамазанова С.Ф., Семенова А.А., Тупицына Д.Н., Кичигина М.Ю., Земляков Н.О., Баранова О.Ю., Тумян Г.С.
Результаты лечения пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой. Данные одного центра 138

Красильникова И.В., Мангасарова Я.К., Багова М.О., Фастова Е.А., Гительзон Е.С., Марголин О.В., Абдурашидова Р.Р., Магомедова А.У., Кравцова А.А., Белкина Д.С., Кравченко С.К., Бабаева Ф.Э., Звонков Е.Е., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Макиева М.И., Ахапкина Е.С., Полушкина Е.С.
Лимфопролиферативные заболевания в период беременности, отдаленные результаты 139

Кривоносова Н.В., Кожемяко О.В.
Приоритетная заготовка крови от повторных доноров как фактор дополнительного обеспечения инфекционной безопасности гемокомпонентов 140

Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Бидерман Б.В., Шухов О.А., Степанова Е.А., Величко А.Н., Немченко И.С., Быкова А.В., Гурьянова М.А., Кохно А.В., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Судариков А.Б., Туркина А.Г.
Эффективность лечения асциминибом больных хроническим миелолейкозом в зависимости от наличия соматических мутаций генов, ассоциированных с миелоидными неоплазиями 141

Куксина Е.В., Хичева Г.А., Жемарина И.Б., Купряшов А.А.
Влияние дооперационного латентного дефицита железа на потребность в трансфузиях эритроцитов после операций с ИК 142

Кучма Г.Б., Якубова У.А., Козлова Л.К., Лебеденко С.А., Гайнуллина Г.Р.
Структура причин смерти пациентов с гемофилией в Оренбургской области 143

Ласточкина Д.В., Касьянов А.Д., Гришина Г.В., Голованова И.С., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю.
Уровень тромбоцитарных микрочастиц у доноров как индикатор функционального состояния тромбоцитов 143

Лебедева С.А., Лущевич С.В., Садовская М.Н., Курникова М.А., Пшонкин А.В.
Опыт успешного применения НПВС в терапии синдрома Гозаля: описание клинического случая 143

Лепик К.В., Фёдорова Л.В., Коцелябина П.В., Чекалов А.М., Балаева А.Б., Бейнарович А.В., Кондакова Е.В., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Долгосрочные результаты комбинированной терапии на основе ниволумаба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина после неудачи терапии PD-1 ингибиторами: результаты консервативной и трансплантационной стратегии лечения 144

Лучкина В.К., Алешина О.А., Гальцева И.В., Котова Е.С., Горенкова Л.Г., Паровичникова Е.Н.
Динамика редукции опухолевого клона на фоне курса иммунотерапии блинатумомабом у пациентов с острыми В-лимфобластными лейкозами 145

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Чабаева Ю.А., Паровичникова Е.Н.
Поиск путей оптимизации организационных моделей гематологической помощи в субъектах РФ 145

Марковина Е.Д., Коцелябина П.В., Федорова Л.В., Михайлова Н.Б.
Глофитамаб в качестве bridge-терапии перед аллогенной трансплантацией при мантийноклеточной лимфоме, рефрактерной к BTK-ингибиторам 146

Махортова Н.С., Виноградов А.В., Константинова Т.С., Анисимова И.В., Свешникова Ю.В.
Опыт применения аллогенной трансплантации костного мозга при лечении больных множественной миеломой и плазмоклеточным лейкозом в Свердловской области 146

Миронова Т.П., Самойлова Е.В., Борисова К.В., Давыдкин И.Л.
Особенности липидного обмена пациентов с множественной миеломой в процессе курса VCD 147

Михалева М.А., Куневич Е.О., Раджабова А.М., Чебыкина Д.А., Кувшинов А.Ю., Мартынкевич И.С., Сидоркевич С.В., Волошин С.В.
Прогностическая роль опухолевой мутационной нагрузки у пациентов с гемобластозами 148

Мухаммадиев С.Б., Асилов С.С., Олимжонов К.А., Махамадалиева Г.З., Каюмов А.А., Махмудова А.Д., Дроков М.Ю.
Течение рефрактерного клостридиального колита с последующей трансформацией в резистентную острую реакцию трансплантат против хозяина желудочно-кишечного тракта после второй гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 149

Нагаев И.Р., Бакиров Б.А.
Эпидемиологический анализ парапротеинемических гемобластозов в Республике Башкортостан в период 2016–2023 гг. 149

Налбандян С.А., Земляков И.А., Алешина О.А., Мамлеева С.Ю., Галстян Г.М.
Осложнения терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором 150

Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Габеева Н.Г., Смирнова С.Ю., Соловьева М.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Сумцова О.В., Мойсюк Я.Г., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.
Длина фрагментов свободно циркулирующей ДНК как дискриминирующий признак опухолевого процесса и воспаления 150

Осипова А.А., Слесарчук О.А., Шевелева П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Борисенко К.Э., Боровкова А.С., Быкова Т.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С.
Факторы прогноза, влияющие на отдаленные результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с рефрактерной цитопенией детского возраста 151

Охота В.К., Кохно А.В., Чабаева Ю.А., Моисеева Т.Н., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н.
Результаты терапии леналидомидом пациентов с миелодиспластическим новообразованием и делецией длинного плеча хромосомы 5 152

Пастухов Н.К., Гранаткин М.А., Персиянова Н.В., Лагунова О.Р., Каден М.В., Мурзабекова М.А., Старикова Е.В., Бахтина В.И., Эбзеева Р.Х., Кудинова И.Ю., Дедюхина К.С., Зинина Е.Е., Усанкин И.С., Дубов В.С., Гаммершмидт Ю.С., Кунст М.А., Абрамова В.С., Любченко М.А., Митина Т.А., Винокурова А.Н., Нечунаева И.Н., Латыпова А.А., Сердюк О.Д., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д., Птушкин В.В.
Многоцентровой опыт низкоинтенсивного лечения на основе венетоклакса у пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом 153

Петинати Н.А., Дризе Н.И., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Васильева А.Н., Алешина О.А., Смирнов И.П., Побегуц О.В., Арапиди Г.П., Лагарькова М.А., Паровичникова Е.Н.
Изменения метаболизма митохондрий в МСК больных острыми лейкозами в течение заболевания 153

Петрова Л.М., Шнайдер А.А., Капорская Т.С., Князюк Н.Ф., Невмержицкий П.И., Дудин П.Е.
План предупреждающих действий как инструмент управления рисками в гематологическом отделении..... 154

Погосян К.Т., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Старченко С.Э., Полушкина Е.С., Куликов С.М.
Исходы беременности у пациенток с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями с учетом стратификации рисков..... 155

Пономарев Р.В., Белякова А.Д., Шатохина Е.А., Карпова И.В., Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Сурин В.Л., Лукина Е.А.
Клинический случай: наследственная эритропоэтическая порфирия..... 155

Пономарев Р.В., Данишян К.И., Соболева О.А., Карпова И.В., Двирнык В.Н., Лукина Е.А.
Этиология предоперационной анемии у пациентов гематологического профиля: результаты одноцентрового анализа..... 156

Попова А.В., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Сейдалиева К.Р., Обухова Т.Н., Менделеева Л.П.
Роль делеции короткого плеча 1 хромосомы (1p) у пациентов с множественной миеломой..... 156

Похабов Д.С., Жибурт Е.Б.
Реинфузия крови: применение и экономика..... 157

Ражаева М.У., 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.
Оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате у пациентов с гемофилией А, находящихся на терапии эмицизумабом..... 157

Рисинская Н.В., Старченко С.Э., Чабаева Ю.А., Абдулпатахов А.Ш., Котова Е.С., Суримова В.А., Бессмертный Д.К., Кашлакова А.И., Васильева А.Н., Фидарова З.Т., Алешина О.А., Юшкова А.А., Дубова О.Е., Никифорова К.А., Капранов Н.М., Гальцева И.В., Пономарева А.С., Канивец И.В., Коростелев С.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Ассоциация копийно-нейтральной потери гетерозиготности 12q21.32 с резистентностью к терапии при острых лейкозах..... 158

Рогожкина Д.С., Волкова С.А., Кудрина А.С.
Успешный опыт применения протокола ЛБ-22 в лечении пациента с лимфомой Беркитта..... 159

Рогожкина Д.С., Кудрина А.С., Самарина И.Н., Волкова С.А.
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ): результаты лечения в реальной клинической практике в 2023–2025 гг...... 159

Росина Е.В., Коновалова Е.А., Зиганшина С.Е., Вильданова Н.С., Пивошенко Я.Д., Тюрина И.Д., Шерстнев Ф.С., Кормщикова Е.С.
Оценка содержания антиальфа-стафилолизина в сыворотке крови иммунизированных доноров..... 160

Рыков М.Ю., Гуняков С.О.
Анализ эффективности протокола лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом..... 161

Рыщук А.А., Шнайдер А.А., Кузема Е.С., Лужнова Н.Н., Лыскова В.А., Петрова Л.М., Ребриков А.Н., Романова Е.В., Капорская Т.С., Дудин П.Е.
Опыт проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при лечении пациентов с острым лейкозом, выполненной на базе ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница»..... 161

Селиванова Д.С., Сурин В.Л., Чернецкая Д.М., Саломашкина В.В., Абрамова Т.В., Пшеничникова О.С., Карпова И.В., Пономарев Р.В., Лукина Е.А.
Генетическая диагностика острых порфирий в России..... 162

Семенова А.А., Петрова Г.Д., Баранова О.Ю., Камышанов С.С., Черенцова А.И., Земляков Н.О., Аракелян А.В., Кошкина У.Г., Монин И.С., Тумян Г.С.
Эффективность сбора гемопоэтических стволовых клеток после применения индукционной терапии DaraRVd: данные реальной клинической практики..... 162

Семенова Ю.Р., Кандрашина С.С., Шерстюкова Е.А., Буланов А.Ю., Сергунова В.А., Костин А.И.
Патогенредукция консервированной крови: сохраняется ли качество эритроцитов и гемостатический потенциал, необходимые для стартовой коррекции массивной кровопотери?..... 163

Синяев А.А., Юдинцева О.С., Моисеев И.С., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.
Марибавир для лечения рефрактерной/возвратной цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенной ТГСК..... 163

Слинин А.С.
Электронный паспорт службы детской онкологии и гематологии как инструмент принятия управленческих решений..... 164

Смольянинова А.К., Северина Н.А., Большаков И.В., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Габеева Н.Г., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Звонков Е.Е.
Сравнительный анализ мутационного профиля генова *EZH2* и *CREBBP* в подгруппах пациентов (14;18)-позитивной фолликулярной лимфоме и (14;18)-негативной фолликулярной лимфоме 3А и 3В цитологического типа..... 165

Суримова В.А., Рисинская Н.В., Котова Е.С., Абдулпатахов А.Ш., Алешина О.А., Воронова Л.И., Старченко С.Э., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.
Машинное обучение в анализе геномных аберраций, ассоциированных с персистенцией минимальной остаточной болезни, при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе..... 165

Суримова В.А., Пластинина Л.В., Лазарева О.В., Старченко С.Э., Чабаева Ю.А., Воронова Л.И., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Применение искусственного интеллекта для автоматизации обработки телемедицинских запросов в гематологии..... 166

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Судариков А.Б.
Первичная кожная Т-клеточная лимфома с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов: особенности диагностики и лечения..... 167

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г., Шнейдерман К.С., Шумкова М.В., Клясова Г.А.
Клинический случай редких сочетанных тяжелых инфекционных осложнений у пациентки с подкожной панникулит-подобной Т-клеточной лимфомой..... 167

Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Коваль Н.О., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Хохлявина Р.М., Звездкина Г.С.
Мониторинг антибиотикорезистентности карбапенемазопродуцирующих *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из гемокультуры от больных заболеваниями системы крови..... 168

Феоктистова Е.П., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Чабаева Ю.А., Двирнык В.Н., Паровичникова Е.Н.
Оценка состояния лабораторной службы субъектов РФ при оказании специализированной медицинской помощи пациентам (СМП) с заболеваниями системы крови (ЗСК) методом рейтингования..... 169

Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Васильева Ю.В., Казикова Д.Е., Гапонова Т.В.
HLA-генетическое разнообразие доноров гемопоэтических стволовых клеток Восточно-Европейской равнины..... 170

Цветков Н.Ю., Цвирко К.С., Полищук П.А., Лаушкина В.О., Иванов А.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Рудакова Т.А., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Влияние луспатерцепта на мезенхимальные стромальные клетки костного мозга пациентов с миелодиспластическими новообразованиями и острым миелоидным лейкозом в контексте аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 171

Чабаева Ю.А., Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Шухов О.А., Куликов С.М., Старченко С.Э., Суримова В.А., Паровичникова Е.Н.
Опыт использования данных территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС) для анализа состояния гематологической службы регионов РФ..... 171

Чулкова А.А., Кохно А.В., Двирнык В.Н., Макарик Т.В., Наумова И.Н., Паровичникова Е.Н.
Выявляемость мутаций гена *Jak2* при миелодиспластическом синдроме с кольцевыми сидеробластами и миелодиспластическом/миелопролиферативном новообразовании с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом..... 172

Шатилова А.А., Будаева И.Г., Матвиенко Ю.Д., Чупракова А.С., Грозов Р.В., Миролюбова Ю.В., Рыжкова Д.В., Ломаиа Е.Г., Гиршова Л.Л.
Таргетные препараты и алло-ТГСК в терапии ОМЛ с экстрамедуллярным поражением..... 172

Шатохин Ю.В., Асланян К.С., Комарцева Е.Ю., Головина Е.М., Погосян М.Р., Строкова Н.В., Хаспекян А.Х., Гончарова Л.В., Козырева В.А., Каплина А.А., Милованова О.В., Широкова З.А., Лапина Е.С., Ефимова С.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В., Бурнашева Е.В.
Современные аспекты оказания медицинской помощи больным с наследственными коагулопатиями в Ростовской области..... 173

Шналиева Н.А., Осипов Ю.С., Степанова Н.В., Подманкова Ю.И., Аксенов М.В., Адмакина А.С., Ломаиа Е.Г.
Аллогенная трансплантация костного мозга у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями..... 173

Эльгарова Д.А., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Марьина С.А., Менделеева Л.П.
Восстановление поликлональных иммуноглобулинов у больных множественной миеломой после ауто-ТГСК..... 174

Эль-Хатиб М.А., Склянная Е.В., Солопов М.В., Попандопуло А.Г.
Модель машинного обучения для прогнозирования антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями..... 175

Якименко Е.С., Иванова М.О., Михайлова Н.Б., Станкевич А.А., Кулагин А.Д.
Анализ применения ибрутиниба в гематологическом отделении поликлиники с КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова..... 177

Тезисы VIII Конгресса гематологов России и V Конгресса трансфузиологов России

Абдулхаликова З.К., Яхъяев А., Калимулина К., Колесникова М., Мартынова Ю., Читанава Т., Иванова М., Попова М., Власова Ю., Морозова Е., Кулагин А.
Инфекционные осложнения на терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом..... 178

Абдурашидова Р.Р., Мангасарова Я.К, Рисинская Н.В., Абрамова Т.В., Сурин В.Л., Судариков А.Б.
Аллельный дисбаланс в иммунопривилегированных локусах как фактор неблагоприятного прогноза и потенциальный предиктор эффективности PD-1-блокады в первой линии терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы..... 178

Абдурашидова Р.Р., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Гительзон Е.С., Марголин О.В., Белкина Д.С., Кравцова А.А., Фастова Е.А., Багова М.О., Красильникова И.В., Звонков Е.Е.
Эффективность ниволумаба при рецидивирующей/рефрактерной первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме..... 179

Авербух О.М., Сысоева Е.П., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Васильченкова П.И., Лукина Е.А.
Иммунные цитопении у пациентов после ортотопической трансплантации аллогенной печени..... 180

Авлохашвили И.А., Кузнецова Т.Д., Наумова Е.В., Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Луговская С.А.
Особенности экспрессии маркера Slan на моноцитах крови при хроническом миеломоноцитарном лейкозе и реактивном моноцитозе..... 180

Акежева К.А., Котова Е.С., Габеева Н.Г., Абдурашидова Р.Р., Белкина Д.С., Боголюбова А.В., Алешина О.А.
Прогностическая значимость шкалы CAR-HEMATOTOX для оценки гематологической токсичности у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, которые получили анти-CD19 CAR-T-терапию в рамках госпитального исключения..... 181

Александрова Т.Н., Ядрихинская У.В., Босиков И.А., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н.
Опыт применения протокола BV-AVD в первой линии у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина в Республике Саха (Якутия)..... 181

Александрова Т.Н., Егоров Э.В., Семенова В.В., Мулина И.И.
Семейный случай хронического миелолейкоза..... 182

Алексеева А.Н., Очирова О.Е., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Менжикова И.С.
Клинический случай успешного лечения пациентки с МДС..... 182

Алексеева А.Н., Очирова О.Е., Жалсанова Э.Б., Быкова Е.Ж., Карпова А.Г., Меньжикова И.С.
Случай успешной ауто-ТГСК пациента с множественной миеломой IgG/лямбда. POEMS-синдром..... 183

Алешина О.А., Котова Е.С., Галстян Г.М., Щекина А.Е., Масчан М.А., Боголюбова А.В., Иванова Н., Сердюк Я., Баракова Д., Теляшов М.А., Першин Д.Е., Казаченок А.С., Музалевский Я.О., Кузьмина Л.А., Акежева К.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Результаты применения академических анти-CD19 CAR-T у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом В-клеточных острых лимфобластных лейкозов..... 183

Алешина О.А., Котова Е.С., Васильева А.Н., Антипова А.С., Власова С.В., Бондаренко С.Н., Капланов К.Д., Гришунина М.Е., Гальцева И.В., Двирнык В.Н., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Первые результаты многоцентрового исследования терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов у взрослых по протоколу ОЛЛ-2016m..... 184

Аль-Ради Л.С., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н., Кохно А.В.
Моноклональные анти-CD20 антитела II поколения (обинутузумаб) в лечении ранних рецидивов/рефрактерного течения волосатоклеточного лейкоза: опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 184

Андреев Н.В., Пшеничникова О.С., Суренков А.А., Орел Е.Б., Зозуля Н.И.
Геморрагический синдром у пациентов с мутацией в гене *F5* c.551C>T..... 185

Антипова А.С., Ибрагимов А.М., Баранова О.Ю., Фомина А.В., Купрышина Н.А., Трофимова О.П., Петрова Г.Д.
Применение анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба в терапии минимальной остаточной болезни при остром Т-лимфобластном лейкозе..... 185

Аракелян А.В., Тумян Г.С., Семенова А.А., Кичигина М.Ю., Заводнова И.З., Рамазанова С.Ф., Субботин А.С., Трофимова О.П., Сенченко М.А., Кирсанов В.Ю., Гаджибеков К.Р., Шпирко В.О., Кошкина У.Г., Земляков Н.О., Черенцова А.И., Хакулова Б.М., Ключагина Ю.И., Камышанов С.С.
Обновленные результаты первой линии терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы..... 186

Аржанцев А.С., Челышева Е.Ю., Кохно А.В., Быкова А.В., Немченко И.С., Кузьмина Е.А., Туркина А.Г.
Анализ кардиоваскулярных нежелательных явлений при терапии ингибиторами тирозинкиназ BCR-ABL у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом с использованием шкалы HFA-ICOS..... 186

Архипова М.Д., Коробицына О.В., Коробкин А.В., Любченко М.А.
Дебют острого лейкоза взрослого по типу распространенного остеодеструктивного синдрома (клинический случай)..... 187

Ахмадхужаев М.М.
Ведение пациента с диагнозом острый лейкоз смешанного фенотипа (В-ОЛЛ + ОММЛ) с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL+..... 188

Аюпова Р.Ф., Хамитов Р.Г., Жибурт Е.Б.
О качестве криоконсервированных эритроцитов..... 188

Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И., Сибирцева В.Н., Обгольц Ю.Н.
Оценка минеральной плотности костной ткани в группе пациентов с гемофилией А..... 188

Бабаева Ф.Э., Кравченко С.К., Сычевская К.А., Ковригина А.М., Туркина А.Г., Магомедова А.У., Аль-Ради Л.С., Обухова Т.Н.
Первично-множественные опухоли: сочетание диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы с волосатоклеточным лейкозом и хронический миелолейкозом..... 189

Бабаева Ф.Э., Липатова А.В., Кравченко С.К., Кочетков Д.В., Чумаков П.М.
Оценка эффективности непатогенных штаммов онколитических вирусов *in vitro* при лимфопролиферативных заболеваниях..... 189

Багова М.О., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Марголин О.В., Гительзон Е.С., Фастова Е.А., Кравцова А.А., Абдурашидова Р.Р., Дроков М.Ю., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е.
Протокол BV-ICE в лечении рецидивов классической лимфомы Ходжкина перед алло-ТГСК..... 190

Бакулина А.Ю., Кожемяко О.В., Зейлер Е.И., Лазерко В.О., Дузенко Н.В., Найденова М.Ю.
Анализ случаев повторной аллосенсибилизации реципиентов к антигенам эритроцитов при многократных трансфузиях..... 191

Балаева Н.И., Романюк Е.В., Никифорова К.А., Капранов Н.М., Кашлакова А.И., Фидарова З.Т., Гальцева И.В., Лукьянова И.А., Паровичникова Е.Н.
Динамические изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с острыми миелоидными лейкозами..... 191

Балаянц В.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Ковригина А.М.
Прогностическое значение экспрессии белка p53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме..... 192

Бальжанова Я.Б., Ковригина А.М., Наумова И.Н., Двирнык В.Н., Обухова Т.Н., Якутик И.А., Судариков А.Б., Смольянинова А.К., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е.
Клинический случай В-клеточного лейкоза/лимфомы селезенки с заметными ядрышками, возникшей *de novo*..... 193

Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Абдулхаликова З.К., Мельситова К.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Байков В.В., Моисеев И.С.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелофиброзе: анализ 20-летнего опыта..... 194

Баракова Д.А., Иванова Н.О., Юрина А.А., Петрова Ю.И., Капранов Н.М., Боголюбова А.В.
Разработка стратегии внедрения CAR-T-клеточных технологий в производственную практику на базе академического центра..... 194

Баранов С.С., Куга П.С., Баранова И.Б., Кулагин А.Д., Яременко А.И.
Особенности экстракции зубов у пациентов с тромбоцитопенией: действительность и перспективы..... 195

Баратова И.В., Немыкин В.Н., Чегодарь А.С., Минеева Д.Т., Дмитриева С.Л., Опарина Н.В., Николаев С.Э., Бодунова Н.А., Дудина Г.А.
Первичная химиорезистентность Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у пациента на фоне идиопатического лобулярного панникулита: клинический случай.....195

Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.
Современные возможности лечения рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков с включением таргетных препаратов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (предварительные данные).....196

Батров П.А., Данишян К.И., Сысоева Е.П., Авербух О.М., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Клименко Е.С., Киценко Е.А., Лукина Е.А.
Результаты хирургического лечения осложнений внепеченочной портальной гипертензии у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями.....196

Бейнарович А.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Стельмах Л.В., Борзеноква Е.С., Кондакова Е.В., Лепик Е.Е., Власова Ю.Ю., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....197

Бекманова Б.С., Оспанова М.Е., Абдрахманова С.А., Макишева А.Т., Попков Н.А., Хоник Н.М., Амирхан А.М.
Исследование воздействия плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов, в терапии у женщин, страдающих бесплодием.....197

Белал Р.Ф., Кудинова Е.В., Воронова И.В.
Анализ результатов непрямого антиглобулинового теста, проводимого пациентам Самарских клиник в иммунологической лаборатории ГБУЗ «СОКСПК» в 2023–2025 годы.....198

Белоусов К.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Харасова З.М.
Эффективность терапии изатуксимабом рефрактерных/рецидивных больных множественной миеломой.....198

Белякова В.В., Данилец В.В., Никитин Е.А., Дрозд Т.С., Мартынова Е.А., Кара В.В., Погонин А.В., Жидиляев Д.В., Тамкаева М.К., Буланов А.Ю.
Клинический случай выявления холодовых антител.....199

Бессмертный Д.К., Исинова Г.А., Маслякова У.В., Гутиев А.М., Архипов С.В., Шишканов Д.В., Дроков М.Ю., Гапонова Т.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Разработка единого реестра клинических исследований, клинических апробаций и программ раннего доступа в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на платформе 1С: Предприятия.....199

Бессмертный Д.К., Старченко С.Э., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Суримова В.А., Куликов С.М., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.
Ассоциация копийно-нейтральной потери гетерозиготности участка длинного плеча 12-й хромосомы с более низкой частотой достижения ремиссии у пациентов с острым миелоидным лейкозом.....199

Биджиева М.Б., Дудина Г.А., Матвеева Е.А., Немыкин В.Н., Темлякова Ю.Р., Ефимович Д.М.
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ВИЧ-инфекцией и агрессивными В-клеточными лимфомами.....200

Биджиева М.Б., Дудина Г.А., Чегодарь А.С., Литвиненко М.С., Матвеева Е.А., Оганнисян А.А., Темлякова Ю.Р., Немыкин В.Н., Ефимович Д.М.
Опыт применения протокола R-ОЛЛ-2016m с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациента с гипотриплоидным CD20-позитивным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, нейрофиброматозом 1-го типа и мутацией *TP53*.....201

Блажко А.А., Шахматов И.И., Момот А.П., Мамаев А.Н., Лисина С.В.
Проявления состояния тромботической готовности при интенсивной физической нагрузке в эксперименте.....201

Большаков В.А., Денисова Е.В., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Дробинина А.П., Лукьянова И.А., Гилязитдинова Е.А., Меликян А.Л., Судариков А.Б.
Особенности выявления мутаций гена *KIT* при остром миелоидном лейкозе и системном мастоцитозе методом высокопроизводительного секвенирования.....202

Большаков И.В., Никулина Е.Е., Рыбкина Е.Б., Сидорова Ю.В., Судариков А.Б.
Диагностическая ценность молекулярно-генетических исследований спинномозговой жидкости при лимфопролиферативных заболеваниях.....202

Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Власова Ю.Ю., Аюбова Б.И., Афанасьева К.С., Эстрина М.А., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Алло-ТГСК после терапии минимальной остаточной болезни блинатумомабом в первой или второй ремиссии при остром Ph-негативном В-лимфобластном лейкозе у взрослых.....203

Бондарчук Ю.А., Момот А.П., Шахматов И.И., Манаева И.Н., Алексеева О.В., Носова М.Н., Мамаев А.Н.
Признаки стресс-реакции со стороны микроциркуляторного русла и системы гемостаза в ответ на 7-дневное ультразвуковое воздействие в эксперименте.....204

Бондарь А.Д., Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Ковригина А.М.
Клинический случай успешной терапии пожилого пациента с плазмобластной лимфомой.....204

Бондарь А.Д., Терехова Е.О., Гительзон Д.Г., Горенкова Л.Г.
Клинический случай развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне приема леналидомида.....204

Борисова К.В., Миронова Т.П., Давыдкин И.Л.
Структура тромбофилий при невынашивании беременности: ретроспективный анализ данных Самарской области.....205

Брагина А.С., Байбулатова А.Ф., Самигуллина Р.С., Билалов Ф.С.
Применение асциминиба у пациентов в поздних линиях терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ): серия клинических случаев.....205

Буланов А.Ю., Шацкова О.В., Симарова И.Б., Плавунов Н.Ф.
Консультативная трансфузиологическая бригада в системе здравоохранения мегаполиса.....206

Бурлака Н.А., Сергеенко К.А., Алиев Т.З., Костарева И.О., Степанян Н.Г., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.
Аллогенная ТГСК при вторичных острых лейкозах: анализ серии клинических наблюдений.....206

Бурлакова Е.А., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Васильева В.А., Довыденко М.В., Овсянникова Л.С., Падерина А.С., Саруханян С.С., Паровичникова Е.Н.
Оценка эффективности терапии белумосудилом у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина».....207

Быкова Е.Ж., Очирова О.Е., Карпова А.Г., Менжикова И.С., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б.
Достижение длительной ремиссии с помощью комбинации мидостаурина, венетоклакса и низких доз цитарабина у пожилой пациентки с ОМЛ с мутацией *FLT3-ITD*.....207

Бялик Т.Е., Купрышина Н.А., Лунина С.Ю., Михайлова Т.В., Гаджибеков К.Р., Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Тумян Г.С.
Комбинированная терапия хронического лимфолейкоза высокого риска ингибиторами тирозинкиназы Брутона и венетоклаксом.....208

Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Батманова Н.А.
Результаты лечения больных острым лимфобластным лейкозом группы высокого риска.....209

Варданян Р.В., Чуксина Ю.Ю.
Роль Т-клеточного иммунитета в развитии первично-множественных злокачественных неоплазий.....209

Вартикян А.А., Мамонов В.Е.
Среднесрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава при асептическом некрозе головки бедренной кости у пациентов с апластической анемией.....210

Васильев А.Д., Самойлова О.С.
Применение препаратов внутривенного иммуноглобулина в реальной клинической практике. Опыт ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко».....210

Васильев С.А., Зозуля Н.И., Горгидзе Л.А., Соколова М.А., Двирнык В.Н., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Кохно А.В., Мазуров А.В.
Макротромбоцитарная тромбоцитопатия с сочетанным дефицитом Р-селектина, фактора X и фактора XIII (описание клинического случая).....210

Васильева В.А., Дубова О.Е., Рисинская Н.В., Анна А.Ю., Кузьмина Л.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.
Реверсия химеризма к первому донору как исход отторжения второй аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....211

Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Борисова Ю.В., Королева О.М., Довыденко М.В., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» в эру индукции толерантности циклофосфамидом.....212

Васильева В.А., Королева О.М., Баксанов Т.М., Борисова Ю.В., Овсянникова Л.С., Падерина А.С., Андреенко А.И., Омарова Ф.А., Дубняк Д.С., Масликова У.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.
Роль FLT3-ингибиторов в профилактике рецидива FLT3-позитивного острого миелоидного лейкоза после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 213

Васильева Л.А., Борцова М.А., Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Ломаиа Е.Г.
Трансплантация сердца у пациента с эссенциальной тромбоцитемией..... 213

Вдовин В.М.[1], Момот А.П.[2], Шахматов И.И.[1]
Кровоостанавливающее действие экзогенного фибрин-мономера в модели дозированной травмы печени на фоне варфарин-ассоциированной коагулопатии..... 214

Винникова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е., Никифорова К.А., Капранов Н.М., Цой Ю.А., Куликов С.М., Старченко С.Э., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н., Джулакян У.Л.
Особенности и динамика остаточного опухолевого клона, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), при макроглобулинемии Вальденстрема..... 214

Винникова А.Б., Гальцева И.В., Грачев А.Е., Никифорова К.А., Капранов Н.М., Цой Ю.А., Куликов С.М., Старченко С.Э., Джулакян У.Л., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н.
Прогностическое значение минимальной остаточной болезни, определяемой методом многоцветной проточной цитометрии, при макроглобулинемии Вальденстрема..... 215

Виноградов А.В., Анисимова И.В., Константинова Т.С., Сазонов С.В.
Детекция генетических аномалий при остром миелоидном лейкозе взрослых с использованием молекулярно-генетических методов: опыт Свердловского областного гематологического центра..... 216

Витер М.Е., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Балаянц В.А., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.
Случай саркомы Капоши, вызванный химиотерапией R-Nivo-CHP-BV, у ВИЧ-отрицательного больного диффузной В-крупноклеточной лимфомой..... 216

Владовская М.Д., Витрищак А.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Ермолина В.В., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Быкова Т.А., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.
Организационные аспекты этапа подготовки к аллогенной ТГСК (опыт клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова)..... 217

Власова Ю.Ю., Ломаиа Е.Г., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Петрова А.Н., Кузьмина Л.А., Цвирко К.С., Рудакова Т.А., Алексеева Ю.А., Катерина В.А., Муслимова К.В., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В.
Стратегия применения асциминиба в трансплантационной практике у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ)..... 218

Вовченко А.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А.
Диагностическая ценность ПЭТ-КТ с ^{18}F-ФДГ в выявлении опухолевого поражения костного мозга у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой..... 218

Вовченко А.А., Галицына А.Б., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А., Терехова А.Ю., Шкляев С.С., Конова О.А.
Применение режима Isa-VRd для больных множественной миеломой, являющихся кандидатами для аутологичной трансплантации костного мозга..... 219

Войтко М.С., Поспелова Т.И., Трунова В.А., Крупович Е.С., Гаврилова К.С., Нечунаева И.Н.
Анализ концентрации селена у больных лимфомами методом РФА-СИ..... 219

Войтко М.С., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Колесникова М.А.
Результаты применения иммунотерапии у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина..... 220

Волков Н.В., Попкова В.А., Громова Е.Н., Зайцева М.А., Тарасова Е.В., Иванов Г.Н., Ипатова Н.Г.
Результаты лечения множественной миеломы в Удмуртской Республике..... 220

Волков Н.В., Иванов Г.Н., Громова Е.Н., Зайцева М.А., Тарасова Е.В., Ипатова Н.Г.
Динамика результатов лечения острого миелоидного лейкоза в условиях региона..... 221

Волкова С.А.
Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) в Нижегородской области: популяционный анализ эпидемиологических и клинических характеристик за 2008–2024 гг. на основе электронных баз данных..... 222

Волкова С.А.
Результаты лечения мантийноклеточной лимфомы в Нижегородской области в период 2008–2024 гг...... 223

Волкова С.А., Турецкова В.В., Бердникова М.Л., Перова С.Н., Колосова Ю.С.
Фолликулярная лимфома: «портрет» пациента и результаты front line терапии в дневном стационаре с 2019 по 2025 год..... 223

Волошин С.В., Куневич Е.О., Соловьев В.В., Раджабова А.М., Успенская О.С., Бекоев Р.Д., Кувшинов А.Ю., Карягина Е.В., Пенькова М.Г., Айдемирова А.А., Ружинская О.С., Рябыкина О.Е., Соколова Н.А., Толстова С.В., Алексеев С.М.
Клинико-биологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у пациентов Ленинградской области и Санкт-Петербурга..... 224

Воропаева Е.Н., Серегина О.Б., Войтко М.С., Бабаева Т.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И.
Молекулярно-генетические нарушения в гене *MIR-142* при первичной лимфоме ЦНС..... 225

Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Кузнецова И.А., Нечунаева И.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И.
Значение свободно циркулирующей ДНК при острых миелоидных лейкозах в реальной клинической практике..... 226

Выборных Д.Э., Горенкова Л.Г., Есина Л.В., Куликов С.М.
Хронический кожный зуд при первичных кожных Т-клеточных лимфомах: клинические и психосоматические корреляты..... 226

Габеева Н.Г., Королева Д.А., Бидерман Б.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Судариков А.Б., Звонков Е.Е.
Влияние мутаций в гене *TP53* на прогноз у больных различными вариантами агрессивных В-клеточных лимфом..... 227

Габеева Н.Г., Бидерман Б.В., Королева Д.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Звонков Е.Е.
Анализ частоты, спектра и клинического значения мутационного статуса гена *TP53* при агрессивных В-клеточных лимфомах (АВЛ)..... 227

Галанин В.В., Бахтина В.И., Демко И.В.
Анализ распространенности гуморального иммунодефицита и тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой в реальной клинической практике..... 229

Галицына А.Б., Фалалеева Н.А., Левковский О.В.
Особенности ВИЧ-ассоциированной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и ее лечения..... 229

Гарифуллина А.Г., Бакиров Б.А.
Саркопения как фактор функционального неблагополучия у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями..... 230

Гармаева Т.Ц., Менделеева Л.П., Джулакян У.Л., Паровичникова Е.Н.
Динамика основных наукометрических показателей ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 2014–2024 годы по данным Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)..... 230

Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К.
Персонализация онкотерапии: генетические предикторы сердечно-сосудистых осложнений..... 231

Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Данишян К.И., Зозуля Н.И.
Варикозная болезнь нижних конечностей у больных с высоким риском кровотечения..... 232

Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Данишян К.И., Зозуля Н.И.
Эндоваскулярное лечение варикоцеле у больных гемофилией..... 232

Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Тихомиров Д.С., Ковригина А.М., Данишян К.И.
Трансъюгулярная биопсия печени у больных гематологическими заболеваниями..... 232

Гительзон Е.С., Мангасарова Я.К., Исраилова И.Л., Магомедова А.У., Багова М.О., Фастова Е.А., Марголин О.В., Белкина Д.С., Абдурашидова Р.Р., Белова Я.С., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Смирнова С.Ю., Гармаш А.С., Биджиева М.Б., Худовекова А.С., Куликов С.М., Звонков Е.Е.
Интегральный подход к диагностике фолликулярной лимфомы и терапия с учетом факторов риска — вектор на улучшение результатов лечения..... 233

Голобоков А.В., Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Садыкова Н.В., Карпов Е.Е., Королева А.А., Ким А.Ю., Мишин Г.В., Петровский Д.Ю., Ражаева М.У., Сампиев М.С.
Гаптеновый агранулоцитоз у пациента с гемофилией В после перенесенной перипротезной инфекции. Случай из практики..... 234

Голубева А.В., Гусейнов Р.Г., Щапова А.Ю.
Гемотрансфузии в урологическом стационаре: аудит готовности и меры по устранению рисков..... 234

Горенкова Л.Г., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Смольянинова А.К., Звонков Е.Е.
Данные Российской группы кожных лимфом по первичным кожным В-клеточным лимфомам..... 235

Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Судариков А.Б.
Диагностика кожных лимфом посредством анализа Т-клеточной клональности: сравнительная эффективность методов..... 235

Горенкова Л.Г., Дроков М.Ю., Алешина О.А., Лучкина В.К., Моздон М.А., Терехова Е.О., Ерошенков Д.Ю., Дедяев В.А., Гапонова Т.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Минимизация задержек в цепочке трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: опыт отделения общего гематологического профиля..... 236

Горенкова Л.Г., Моздон М.А., Терехова Е.О., Ерошенков Д.Ю., Лучкина В.К., Дедяев В.А., Дроков М.Ю.
Протоколы дифференцированной терапии поздних стадий грибовидного микоза и синдрома Сезари (рецидивирующие/рефрактерные формы): bridge-терапия и фокус на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови..... 237

Гостюнина Е.А., Романюк Е.В., Кашлакова А.И., Дроков М.Ю., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Ультраранняя трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток после тандемных курсов «Децитабин + Венетоклакс» и FLAG-Ida у больного острым миелоидным лейкозом с комплексным кариотипом: клинический случай..... 237

Гранаткин М.А., Волчков Е., Ахметова А., Пикулин Г., Кислова М., Никитин Е., Кобзев Ю., Цыбакова Н., Малахо С., Санникова М., Доронин В., Капланов К., Птушкин В., Дмитриева Е., Шутрова Е., Римашевская Е., Богураев Е., Юрова Е., Кречетова А., Олейник Ю., Луговская С., Почтарь М., Наумова Е.
Сравнение эффективности комбинации азацитидина и венетоклакса у пациентов с первичным и вторичным острым миелоидным лейкозом..... 238

Грачев А.Е., Гальцева И.В., Винникова А.Б., Грибанова Е.О., Старченко С.Э., Куликов С.М., Цой Ю.А., Рыжко В.В., Звонков Е.Е.
Терапия макроглобулинемии Вальденстрема высокого риска для пациентов старше 65 лет..... 239

Грачев А.Е., Валитова А.Д., Шатохина Е.А., Чуркина Д.Б., Грибанова Е.О.
Опыт терапии пациентов с моноклональной гаммапатией кожного значения..... 240

Грекина М.И., Лыскова В.А., Петрова Л.М., Лужнова Н.Н., Ребриков А.Н., Малюшкина Е.С., Романова Е.В., Кузема Е.С., Кустанович М.А., Шнайдер А.А., Капорская Т.С., Каретников И.А.
Клинические случаи успешного лечения впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией *FLT3+*..... 241

Гринвальд Е.Н., Савчук Т.Н., Уалиев С.Д., Жангазиева К.Х., Турабаева Б.М.
Верификация маркеров некоторых типов вирусов герпеса у доноров Казахстана..... 241

Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Тюмина О.В., Чибашова А.В.
Опыт применения анти-CD19^{-}CAR-Т-клеточной терапии у пациента с лимфомой из малых лимфоцитов..... 242

Гришина Г.В., Ласточкина Д.В., Кробинец И.И., Голованова И.С.
Риск возникновения дефицита железа у молодых доноров крови и ее компонентов..... 242

Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Ласточкина Д.В., Голованова И.С., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю.
Оценка качества концентрата тромбоцитов в контексте определения микрочастиц..... 243

Гуагова З.С., Пластинина Л.В., Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Толмачева А.О., Троицкая В.В.
Телемедицинское консультирование пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой..... 243

Гутников А.И., Давыдова Л.А., Храмова Л.С., Батурова В.Ю.
Менеджмент крови в многопрофильном стационаре — организационные и клинические аспекты..... 244

Данилина А.М., Пластинина Л.В., Троицкая В.В.
Анализ телемедицинских консультаций беременных с заболеваниями системы крови..... 244

Данилова О.Е., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Царева Е.В.
Фармакогеномика кардиотоксичности: поиск предикторов риска у онкогематологических больных..... 245

Дедяев В.А., Дроков М.Ю., Ерошенков Д.Ю., Моздон М.А., Лучкина В.К., Горенкова Л.Г.
Успешный опыт проведения десенситизирующей терапии с последующей алло-ТГСК у пациента с высоким титром ДСА..... 246

Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Францянц Е.М., Бандовкина В.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Димитриади С.Н., Асланян К.С.
Диагностическая ценность индексов лейкоцитарного соотношения и системного иммунного воспаления в дифференциальной диагностике лимфомы Ходжкина, острого инфекционного мононуклеоза и реактивной лимфаденопатии у детей..... 246

Джавадов Д.А., Францянц Е.М., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Бандовкина В.А., Коваленко В.А., Шашкина Л.Ю.
Уровни половых гормонов и их рецепторов у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до проведения химиотерапии..... 247

Джавадов Д.А., Бандовкина В.А., Францянц Е.М., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Димитриади С.Н., Черярина Н.Д.
Уровни половых гормонов и их рецепторов у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина после проведенной химиотерапии..... 247

Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Францянц Е.М., Дмитриева В.В., Бандовкина В.А., Асланян К.С., Козюк О.В., Черярина Н.Д.
Развитие синдрома эутиреоидной дисфункции у подростков с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии..... 248

Джавадов Д.А., Дмитриева В.В., Козель Ю.Ю., Францянц Е.М., Бандовкина В.А., Димитриади С.Н., Козюк О.В., Асланян К.С.
Изменение уровней гипофизарных гормонов до и после химиотерапии у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина..... 248

Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Францянц Е.М., Бандовкина В.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В.
Изменения уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина до и после химиотерапии..... 248

Джулакян У.Л., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н.
Об эффективности планирования кадровой обеспеченности специалистами по профилю «гематология» в рамках реализации национальных проектов (2019–2024 годы) в РФ..... 249

Джулакян У.Л., Кравцова А.А., Гармаева Т.Ц., Бойко Н.В., Коробкова А.А., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н.
Разработка типовой дополнительной профессиональной программы (ДПП) профессиональной переподготовки (ПП) по специальности «гематология»..... 249

Джулакян У.Л., Коробкова А.А., Бойко Н.В., Ромашова О.В., Гапонова Т.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации для врачей-наставников по теме «Эффективные приемы наставничества для врача-гематолога»..... 250

Джулакян У.Л., Коробкова А.А., Ступар Г.А., Бойко Н.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н.
Анализ образовательных программ по специальности 31.05.01. Лечебное дело в части преподавания дисциплины «гематология»..... 250

Джулакян У.Л., Гармаева Т.Ц., Менделеева Л.П., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
О необходимости анализа образовательной траектории и квалификации для представления профессионального портрета врачей-гематологов Российской Федерации при планировании потребностей медицинского образования..... 251

Джулакян У.Л., Бойко Н.В., Гармаева Т.Ц., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н.
Образовательная деятельность ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по трансплантационным технологиям за 2020–2025 годы..... 251

Джулакян У.Л., Бойко Н.В., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н.
О внедрении модели кооперативного обучения междисциплинарных команд специалистов современным трансплантационным технологиям по профилю «гематология» новых регионов РФ..... 252

Джумагазиева Д.С., Казакова А.Н., Зеркаленкова Е.А., Горонкова О.В., Райкина Е.В., Абасов Р.Х., Козеев В.А., Ольшанская Ю.В., Новичкова Г.А.
Критерии интерпретации теста с диэпоксибутаном (ДЭБ-теста) в диагностике анемии Фанкони..... 252

Доржиева Р.В., Абдурашидова Р.Р., Магомедова А.У., Балаянц В.А., Ковригина А.М., Мангасарова Я.К.
Ниволумаб в первой линии терапии EBV-позитивной ДВКЛ: клинический случай успешного лечения..... 253

Доржиева Р.В.[1], Кравцова А.А.[1], Ходжаев Г.Г.[1], Латышкевич О.А.[1], Ковригина А.М.[1], Мангасарова Я.К.[1,2]
Болезнь Кикучи — Фуджимото во время беременности: 12-й клинический случай в мировой практике 254

Дорофеева А.И., Шипунова И.Н., Лучкин А.В., Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Михайлова Е.А.
Активация способности мультипотентных мезенхимных стромальных клеток к поддержанию кроветворных предшественников при апластической анемии 254

Дорофеева А.И., Шипунова И.Н., Вартикян А.А., Абрамова А.В., Лучкин А.В., Фидарова З.Т., Мамонов В.Е., Михайлова Е.А.
Свойства мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из костного мозга больных апластической анемией с асептическим некрозом головки бедренной кости 255

Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М., Шуплецова И.А., Смирнова С.Ю., Гармаш А.С., Аль-Ради Л.С., Кохно А.В.
Оценка раннего противоопухолевого ответа с использованием ПЭТ- и морфоиммуногистохимического исследования при лечении больных классической лимфомой Ходжкина с применением ниволумаба в первой линии терапии 256

Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М., Шуплецова И.А., Бабаева Ф.Э., Аль-Ради Л.С., Кохно А.В.
Применение ниволумаба в первой линии терапии при лечении нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием с неблагоприятным прогнозом 257

Дорохов Н.А., Суворова А.В., Скударнов Е.В., Малюга О.М.
Изменение показателей гемостаза и уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей с жалобами на кровоточивость 257

Дрокова Д.Г., Рыбкина Е.Б., Арангаев Э.С., Лавришинец К.А., Захарько Е.И., Двирнык В.Н., Семенова А.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В.
Иммунофенотипическая диагностика редких случаев острого промиелоцитарного лейкоза со слабой цитоплазматической экспрессией CD3 258

Дубинина А.В., Мельникова М.В., Данилина Т.П., Путий З.Е., Рехтина И.Г., Ковригина А.М.
Опыт диагностики отложений AL-амилоида в различных локусах у пациентов с AL-амилоидозом и множественной миеломой, протекающей с AL-амилоидозом, в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 2018 по 2025 год 258

Дубинкин И.В., Калмыкова О.С., Демидова Е.С., Рукавишникова Е.Е., Сенин С.С.
Индивидуальный подбор совместимых эритроцитсодержащих компонентов донорской крови реципиентам, получающим терапию моноклональными антителами анти-CD38 259

Дубова О.Е., Васильева В.А., Рисинская Н.В., Дубняк Д.С., Никулина Е.Е., Юшкова А.А., Никифорова К.А., Капранов Н.М., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А., Судариков А.Б.
Оценка риска рецидива после алло-ТГСК на основе уровня донорского химеризма в свободно циркулирующей ДНК плазмы 260

Епифанова Н.Ю., Горбунова Т.В., Барабанова М.Р., Козакевич Д.Р., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Керимов П.А.
Комбинированное лечение грибковой пневмонии, вызванной *Rhizomucor* spp., у пациентки с острым лимфобластным лейкозом 260

Ермолаева А.А., Платонова Е.Ю., Гапоненко И.Н., Цветков Н.Ю., Шакирова А.И., Лепик К.В., Моисеев И.С.
Влияние соединения PU-001 на цитотоксическую активность мононуклеаров в отношении клеток острого миелоидного лейкоза 261

Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В.
Эффективность ингибиторов АЛК в лечении анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы у взрослых 261

Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г., Дроков М.Ю.
Сравнение химеризма в крови и костном мозге после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями 262

Ершов А.А., Котова Е.С., Исинова Г.А., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Никифорова К.А., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Алешина О.А., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н.
Клинический случай рецидива BCR::ABL1-подобного острого В-лимфобластного лейкоза у больной, получавшей лечение по протоколу ОЛЛ-2016 262

Жоголев Д.К., Пастухов Н.К., Аюбова Б.И., Чернышова Д.А., Смирнова А.Г., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.
Влияние риск-адаптированного подхода к выбору интенсивности режима кондиционирования на результаты алло-ТГСК при ОМЛ 263

Журавлева А.А., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А., Конова О.А., Рябикина Н.В., Терентьева А.В., Терехова А.Ю., Черкасова Н.И., Вовченко А.А., Сядрин М.Г., Шкляев С.С., Манаенков Д.А.
Опыт лечения пациентов с множественной миеломой по схеме Dara-VRd 264

Журавлева Ю.А., Барях Е.А., Мингалимов М.А., Шимановская Л.Т., Лебедев Д.В., Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н.
Эффективность и безопасность ибрутиниба в лечении пациентов с впервые выявленной мантийноклеточной лимфомой 264

Зайцев Д.В., Ковязин А.К., Кучуганова Д.Е., Кувшинов А.Ю.
Опыт ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» в применении полатузумаб ведотина в первой и последующих линиях терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы 265

Зайцев Д.В., Михалева М.А., Шмидт А.В., Кузяева А.А., Барам Д.В., Красников Е.Е., Гарифуллин А.Д., Сидоркевич С.В., Кувшинов А.Ю.
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) с изолированным поражением костей. Клиническое наблюдение 266

Зверев Я.Ф., Федореев С.А., Кудинов А.В., Тарбеева Д.В., Кулеш Н.И., Григорчук В.П., Замятина С.В., Рыкунова А.Я.
Антиагрегантная и антикоагулянтная активность 7-О-гентиобиозида формононетина при его энтеральном введении в эксперименте 266

Зверев Я.Ф., Федореев С.А., Кудинов А.В., Тарбеева Д.В., Кулеш Н.И., Григорчук В.П., Замятина С.В., Рыкунова А.Я.
Особенности биотрансформации 7-О-гентиобиозида формононетина определяют его гемостатическую активность у крыс 267

Зверева О.Н.
Миелопролиферативные заболевания у городского населения Архангельской агломерации 267

Звонков Е.Е., Королева Д.А., Щецова О.О., Дубов В.С., Бадмажапова Д.С., Грачев А.Е., Смольянинова А.К., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н.
Первые результаты терапии молодых больных В-ХЛЛ с ФНП по программе FCR в комбинации с ибрутинибом и венетоклаксом (FCR-IVen) в режиме фиксированной продолжительности 268

Зиганшина С.Е., Волков Н.П., Камбарян Н.А., Левковский Н.В., Звягинцева А.А., Кулагина И.И., Эстрина М.А., Власова Ю.Ю., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С.
Опыт применения руксолитиниба в сочетании с экстракорпоральным фотоферезом (ЭКФ) при неэффективности двух и более линий терапии острой и хронической РТПХ 268

Зозуля Н.И., Андреева Т.А., Петров В.Ю.
Оценка клинических исходов лечения пациентов с болезнью Виллебранда концентратом FVIII + vWF 269

Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Андреев Н.В., Жарков П.А.
Клинико-лабораторная характеристика и оценка качества жизни взрослых пациентов с гемофилией и болезнью Виллебранда в реальной клинической практике 269

Зубарева Л.М., Гапонова Т.В., Васильев Н.И.
Распределение групповых антигенов эритроцитов среди доноров Смоленской области 270

Зубарева Л.М., Гапонова Т.В., Васильев Н.И.
Частота выявления антиэритроцитарных антител у доноров, больных и беременных в Смоленской области 270

Зюзин В.С.
Современная стратегия применения аллогенной крови в кардиохирургии 271

Ибрагимов А.М., Баранова О.Ю., Антипова А.С., Петрова Г.Д., Монин И.С., Купрышина Н.А., Тумян Г.С., Хайленко В.А.
Терапия гипометилирующими агентами в комбинации с венетоклаксом при острых миелоидных лейкозах, связанных с предшествующей терапией 271

Иванов А.С., Скверчинская Е.А., Миндукшев И.В., Букатин А.С.
Разработка системы автоматической сегментации микроскопических изображений эритроцитов в микрофлюидных устройствах 272

Иванова В.П.
Морфологические изменения эритроцитов, индуцированные кватернизованным поликатионом 273

Иваногло Н.М., Крылова Т.В., Шапошникова И.В., Козак С.С.
Обеспечение инфекционной и иммунологической безопасности свежезамороженной плазмы в Пензенском областном клиническом центре крови 273

Иванчей О.С., Моор Ю.В.
Опыт взаимодействия экспедиции с центром управления запасами с медицинскими организациями по применению отмытых эритроцитов 273

Иванчей О.С., Моор Ю.В.
Модель системы безопасности на примере экспедиции с центром управления запасами компонентов донорской крови Новосибирского клинического центра крови.....274

Иванчикова У.А., Перов О.И., Ким Т.Э.
Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции для лечения пациентов с периодической болезнью.....274

Игнатова А.А., Старостин Н.Н., Коваленко Т.А., Свидельская Г.С., Сысоев М.Д., Юшкова Е.В., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Подоплелова Н.А., Осидак Е.О., Трахтман П.Е.
Пролонгированное холодовое хранение тромбоцитного концентрата, заготовленного в добавочном растворе SSP+.....275

Игнатова Е.Н., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А.
Случаи вирусной реактивации у пациентов с заболеваниями системы крови и сочетанным инфицированием вирусами гепатитов В и С.....275

Иевлева А.А., Габеева Н.Г., Кулиджанян Н.К., Акежева К.А., Бадмажапова Д.С., Татарникова С.А., Щецова О.О., Щекина А.Е., Яцык Г.А., Ковригина А.М., Звонков Е.Е.
Редкий клинический случай бластоидного варианта фолликулярной лимфомы с поражением гипоталамо-гипофизарной области и развитием вторичного пангипопитуитаризма.....276

Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н.
Кардиоонкология для онкогематологии: опыт Научно-практического кардиоонкологического центра Сеченовского Университета.....277

Ионов С.А., Бабаева Ф.Э., Кравченко С.К., Липатова А.В.
Высокая эффективность комбинированной терапии опухолей онколитическими вирусами. Результаты доклинических исследований.....277

Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П.
Тревожно-депрессивные состояния на фоне интенсивной терапии у больных множественной миеломой.....278

Исинова Г.А., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Латышкевич О.А., Махиня С.А., Паровичникова Е.Н.
Гипометилирующая терапия в сочетании с ингибитором BCL-2 у больных с дебютом ОМЛ на фоне беременности.....279

Исраилова И.Л., Мангасарова Я.К., Нестерова Е.С., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Двирнык В.Н., Большаков И.В., Ковригина А.М., Гальцева И.В., Никифорова К.А., Обухова Т.Н.
Молекулярно-генетический «портрет» лейкемического варианта фолликулярной лимфомы.....280

Исхаков Э.Д., Оразханов Д.О., Нигматова М.С., Латипова Н.Р., Султанова У.А., Юнусова З.Д., Абдурахманова Н.Р., Кодирова И.Т., Фарманкулов А.У., Ачилова О.У., Арзуметов К.Т.
Острый лейкоз и беременность: 20-летний опыт лечения в Узбекистане.....280

Итов А.Б., Казакова А.Н., Гуржиханова М.Х., Абасов Р.Х., Зеркаленкова Е.А., Масчан М.А.
Алгоритм детекции известных вариантов в гене *TP53* из данных полногеномного секвенирования у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.....281

Кандрашина С.С., Шерстюкова Е.А., Костин А.И., Семенова Ю.Р., Сергунова В.А.
Структурно-функциональная оценка эритроцитов методом АСМ после технологии патогенредукции и выявления оптимального уровня кислорода по кинетической модели изменения АФК.....282

Кашлакова А.И., Дроков М.Ю., Фидарова З.Т., Кузьмина Л.А., Суримова В.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми миелоидными лейкозами вне ремиссии заболевания.....282

Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Марьина С.А., Менделеева Л.П.
Клинико-лабораторные различия малоизмеряемой и измеряемой форм системного AL-амилоидоза.....283

Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Менделеева Л.П.
Значение проточной цитофлуориметрии при малоизмеряемой форме AL-амилоидоза.....283

Каюмов А.А., Зокирова М.Б.
Генетические маркеры риска кардиотоксичности: значение полиморфизма Val158Met у больных острым миелобластным лейкозом.....284

Каюмов А.А., Зокирова М.Б.
Молекулярно-генетические маркеры кардиотоксичности у пациентов с острыми лейкозами.....284

Килина Д.А., Никитина Е.Г., Моторин Д.В., Миролюбова Ю.В., Кудрявцева Е.С., Васильева Е.Ю., Ломаиа Е.Г., Калинина О.В.
Гемопоэтический химеризм и относительная экспрессия WT1 после алло-ТГСК при остром миелоидном лейкозе.....285

Киловатая О.А., Куркина Н.В., Дябкина Н.М.
Апластическая анемия, индуцированная тотальным гибридным эндопротезированием (клинический случай).....285

Кильдюшевский А.В., Митина Т.А., Черных Ю.Б.
Особенности проведения экстракорпорального фотофереза у больного Т-клеточной лимфомой кожи, развившейся на фоне иммуносупрессии по поводу трансплантации почки.....286

Киселева Е.В., Кудинова Е.В., Суслина О.В., Чухвичева М., Соболева О.А.
Частота встречаемости маркеров цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) среди доноров Самары и Самарской области.....286

Киселева Е.В., Кудинова Е.В., Суслина О.В.
Использование метода ПЦР (полимеразная цепная реакция) для выявления ДНК HBV у доноров Самары и Самарской области.....287

Кислова М.И., Волчков Е.В., Дмитриева Е.А., Юсупов Т.Р., Ильина Т.А., Сухова Е.А., Кобзев Ю.Н., Лобань А.П., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Птушкин В.В., Никитин Е.А.
Клональная эволюция и механизмы резистентности при терапии ибрутинибом у пациентов с ХЛЛ: анализ парных NGS-образцов.....287

Кислова М.И., Дмитриева Е.А., Наумова Е.В., Почтарь М.Е., Луговская С.А., Кобзев Ю.Н., Лобань А.П., Гладышева М.А., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Волчков Е.В., Птушкин В.В., Никитин Е.А.
МОБ-ориентированная терапия ибрутинибом и венетоклаксом превосходит монотерапию ибрутинибом у пациентов с ХЛЛ и комплексным кариотипом.....288

Киценко Е.А., Апресян С.В., Манукьян Г.В., Жигалова С.Б., Соболева О.А., Крыжановская Е.Ю., Полушкина Е.С., Фандеев Е.Е., Щукина А.А., Погосян К.Т., Меликян А.Л.
Лечебная и диагностическая тактика при беременности у пациенток с МПН и внепеченочной портальной гипертензией.....289

Кичигина М.Ю., Аракелян А.В., Семенова А.А., Антипова А.С., Парамонова Е.В., Бялик Т.Е., Петрова Г.Д., Монин И.С., Тумян Г.С.
Клинический опыт терапии больных медиастинальной лимфомой серой зоны (данные одного центра).....290

Клименко Е.С., Зозуля Н.И., Данишян К.И., Соболева О.А., Киценко Е.А., Батров П.А.
Острый тромбоз воротной вены после спленэктомии.....290

Ковынев И.Б., Веряскина Ю.А., Пахомова В.В., Войтко М.С., Поспелова Т.И., Федорова С.С.
Профиль экспрессии микроРНК в диагностике первичных Т-клеточных лимфом кожи.....291

Ковынев И.Б., Кириллова Е.Г., Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И.
Первый случай VEXAS-синдрома, диагностированный гематологами СФО.....291

Козич Ж.М., Руденкова Т., Мартинков В., Климкович Н., Пугачева Ж., Близин Д., Былицкая О.
Клиническое значение мутаций в генах *NRAS, KRAS, BRAF* у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой Гомельского региона Беларуси.....292

Колесникова М.А., Федорова С.С., Мелехов С.П., Юрченко Г.В., Турушев Н.Ж., Березина О.В., Поспелова Т.И.
Эффективность терапии рефрактерной/рецидивирующей лимфомы Ходжкина ниволумабом в дозе 40 мг в реальной клинической практике.....293

Колесникова М.А., Сенькова А.В., Зенкова М.А.
Роль цитогенетических и молекулярно-цитогенетических аномалий у пациентов с острым миелоидным лейкозом в формировании ответа на терапию.....293

Комиссаров К.А., Дубовская С.В.
Периоперационная подготовка пациентов с коагулопатиями.....294

Коновалова Е.А., Росина Е.В., Вильданова Н.С., Пивошенко Я.Д., Зиганшина С.Е., Кормщикова Е.С., Тюрина И.Д., Шерстнев Ф.С.
Сравнительный анализ результатов определения содержания антител IgG к поверхностному антигену вируса гепатита В в плазме крови доноров с использованием различных тест-систем.....294

Коптева О.С., Лаушкина В.О., Шакирова А.И., Сергеев В.С., Лепик К.В., Попова М.О., Кулагин А.Д.
Сравнение эффективности и безопасности TALEN-опосредованного нокаута CCR5 в гемопоэтических CD34⁺ клетках у здоровых доноров и пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.....295

Корастылева А.М., Соловьев М.В., Менделеева Л.П.
Биклональная секреция при множественной миеломе как неблагоприятный прогностический фактор.....295

Коробкин Е.А.
Опыт аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии множественной миеломы и лимфом в Челябинской области.....296

Королева Д.А., Щецова О.О., Габеева Н.Г., Бадмажапова Д.С., Ковригина А.М., Бидерман Б.В., Никулина Е.Е., Судариков А.Б., Галстян Г.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.
Промежуточные результаты терапии больных первичной тестикулярной лимфомой по протоколу «ПТЛ-2022».....296

Королева Е.С., Зейлер Е.И., Рожкова Н.С., Загуменная С.С., Кривоносова Н.В.
Сравнительный анализ определения концентрации свободного гемоглобина на различных анализаторах в условиях отсутствия регламентированной методики.....297

Королева О.М., Никуличева А.С., Васильева В.А., Довыденко М.В., Овсянникова Л.С., Падерина А.С., Борисова Ю.В., Андреенко А.И., Баксанов Т.М., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.
Парциальная красноклеточная аплазия после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, 12-летний опыт.....298

Королева О.М., Ушаева Т.Р., Вартикян А.А., Наконечный В.А., Овсянникова Л.С., Падерина А.С., Борисова Ю.В., Андреенко А.И., Баксанов Т.М., Васильева В.А., Довыденко М.В., Кузьмина Л.А., Мамонов В.Е., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н.
Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с гемобластозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....298

Косачева Ю.И., Кожемяко О.В., Кривоносова Н.В.
Скрининг на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В у первичных доноров в г. Хабаровске.....299

Костин Ф.Н.
Современные подходы к медицинской реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в РФ: региональные практики и вектор развития.....299

Костин Ф.Н.
Актуальность применения телемедицинских технологий для детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями: опыт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.....300

Костоева Х.Я.[1], Кравцова А.А.[1], Мангасарова Я.К.[1,2]
Клинические примеры иммуноопосредованных ревматологических и нейропатических осложнений иммунохимиотерапии с включением ниволумаба при лечении классической лимфомы Ходжкина.....300

Костюк Д.Ю., Галстян Г.М., Мамлеева С.Ю.
Клинический случай развития приобретенной гемофилии А на фоне приема клопидогрела.....300

Костюк Д.Ю., Галстян Г.М., Семенова А.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В.
Анализ критических синдромов и выбор тактики ведения больных с тяжелым геморрагическим синдромом в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза.....301

Коткин М.А., Синяев А.А., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.
СРБ как индикатор старта эмпирической антибактериальной терапии у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....302

Коцелябина П.В., Федорова Л.В., Лепик К.В., Семенова А.А., Шпирко В.О., Конопля Н.Е., Волченков С.А., Маркелов В.В., Зюзьгин И.С., Тумян Г.С., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Можно ли избежать ауто-ТГСК при р/р ЛХ? Результаты II фазы исследования ПЭТ-адаптированной терапии пролеголимабом (NCT05757466).....303

Кошеед И.В., Мамаев А.Н., Кудинов А.В., Рудакова Д.М.
Сравнительная оценка клинических проявлений у пациентов, имеющих дефицит плотных гранул тромбоцитов, по данным шкалы кровоточивости ISTH (Bleeding Assessment Tool).....303

Кравцова А.А., Абдурашидова Р.Р., Рисинская Н.В., Ненашева Т.А., Рыбкина Е.Б., Дрокова Д.Г., Никулина Е.Е., Большаков И.В., Юсупов Р.Ю., Костоева Х.Я., Сергеева А.М., Лавришинец К.А., Арангаев Э.С., Соболева О.А., Двирнык В.Н., Мангасарова Я.К., Судариков А.Б.
Анализ геномной нестабильности при классической лимфоме Ходжкина и медиастинальной лимфоме серой зоны.....303

Кравченко С.К., Бабаева Ф.Э., Сычевская К.А., Атрошенко Е.А.
Лимфоматоидный гранулематоз. Клинический случай индолентного течения заболевания.....304

Красильникова И.В., Мангасарова Я.К., Багова М.О., Фастова Е.А., Гительзон Е.С., Марголин О.В., Абдурашидова Р.Р., Магомедова А.У., Кравцова А.А., Белкина Д.С., Кравченко С.К., Бабаева Ф.Э., Звонков Е.Е., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Макиева М.И., Ахапкина Е.С., Полушкина Е.С.
Ритуксимаб в лечении неходжкинских лимфом у беременных женщин: исходы для матери и ребенка.....305

Крылова А.Ю., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А., Мисько О.Н., Никитина А.А., Старкова О.Г., Туполева Т.А., Гапонова Т.В.
Распространенность инфекционных маркеров у родственных и неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток.....305

Крюкова А.В., Колева Л., Шахиджанов С.С.
Обратимое связывание винкристин сульфата с эритроцитами человека.....306

Кубаева А.А., Бадмажапова Д.С., Габеева Н.Г., Шахакаева А.Ш., Смольянинова А.К., Королева Д.А., Татарникова С.А., Иевлева А.А., Щецова О.О., Акежева К.А., Дроков М.Ю., Звонков Е.Е.
Применение белумосудила в лечении стероид- и руксолитиниб-рефрактерной хронической РТПХ.....307

Куга П.С., Эстрина М.А., Осипова А.А., Зубаровская Л.С.
Особенности заместительной гемотрансфузионной терапии у пациентов до года с орфанными заболеваниями при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....307

Кузема Е.С., Шнайдер А.А., Петрова Л.М., Лыскова В.А., Ребриков А.Н., Романова Е.В., Грекина М.И., Лужнова Н.Н., Киселев И.В., Малюшкина Е.С., Кустанович М.А., Непомнящих Д.И., Лавшук А.М., Новопашина Н.Н., Пилявин Л.Я., Мишарина Н.П., Хороших О.В., Киселева Н.В., Капорская Т.С., Дудин П.Е.
Результаты трансплантаций аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе, выполненных на базе ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница» с 2016 по 2025 г......308

Куликов С.М., Суримова В.А.
Большие ИИ языковые модели в медицине: возможности и ограничения.....309

Куликов С.М., Февралева И.С., Макарик Т.В., Скрипкина А.С., Судариков А.Б.
Модель устойчивой распространенности генотипов C677T/A1298C в гене *MTHFR*.....309

Кунафина Р.И., Юлдашева Н.О., Асфандиярова И.В.
Применение эмпегфилграстима для первичной профилактики нейтропении в режиме R-DA-EPOCH: клинико-фармакоэкономический анализ регионального опыта Республики Башкортостан.....310

Куневич Е.О., Кувшинов А.Ю., Зюзгин И.С., Волошин С.В.
Влияние снижения относительной интенсивности дозы (RDI) основных режимов иммунохимиотерапии на выживаемость пациентов с фолликулярной лимфомой.....311

Куневич Е.О., Волошин С.В., Соловьев В.В., Раджабова А.М., Успенская О.С., Кувшинов А.Ю., Карягина Е.В., Алексеев С.М.
Изучение предикторов смертности и ранней летальности у пациентов с ОМЛ в разных возрастных группах.....311

Куркина Н.В., Селезнева Н.М., Чегодаева Л.В.
Полиморфизм генов тромбофилии и беременность.....312

Куркина Н.В., Киловатая О.А.
Гематогенная тромбофилия у пациента с нефротическим синдромом.....313

Куртина И.А., Кузьмина Л.А., Довыденко М.В., Васильева В.А., Королева О.М., Покровская О.С., Паровичникова Е.Н.
Случаи спонтанных беременностей и их исходов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....313

Куртов И.В., Шустров М.С., Кривова С.П., Куртова А.И., Давыдкин И.Л.
Высокий уровень факторов свертывания крови как фактор риска венозных тромбозов.....314

Кутаров А.Ю., Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г.
Роль ингибиторов АЛК в терапии АККЛ АЛК+ с первичным поражением ЦНС.....314

Кучма Г.Б., Якубова У.А., Козлова Л.К., Никулина Е.Ю., Башкатова Т.А.
Регистр больных хроническим миелолейкозом в Оренбургской области — итоги двадцатилетней работы.....315

Лаберко А.Л., Кузнецов Ю.Н., Слесарчук О.А., Быкова Т.А., Осипова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Результаты аллогенной ТГСК у подростков и молодых взрослых с врожденными дефектами иммунитета — опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.....315

Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Цыба Н.Н., Гжибовская Е.Г., Джулакян У.Л., Паровичникова Е.Н.
Кадровое обеспечение медицинской помощи по профилю «гематология» как важнейший показатель ее доступности 316

Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Гжибовская Е.Г., Паровичникова Е.Н.
Динамика эпидемиологических характеристик заболеваний системы крови, соответствующих кодам D45–D47 МКБ-10, в Российской Федерации 316

Лапина Е.С., Комарцева Е.Ю., Каплина А.А., Милованова О.В., Смирнова А.С., Козырева В.А., Переудина И.А., Ефимова С.В., Широкова З.А., Переймак Г.А.
Клиническое наблюдение пациента с рецидивом Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза с мутацией *T315I* и отягощенным анамнезом в виде метахронных неоплазий 317

Ласточкина Д.В., Виноградов А.В., Константинова Т.С., Сазонов С.В.
Оценка организации генетических исследований на этапе маршрутизации пациентов с острыми миелоидными лейкозами в Свердловской области 317

Латышев В.Д., Сысоева Е.П., Ковригина А.М., Кохно А.В., Щепина К.М., Лукина Е.А.
Терапия траметинибом при болезни Розаи — Дорфмана в сочетании с хроническим миеломоноцитарным лейкозом 318

Латышев В.Д., Пшеничникова О.С., Никулина О.Ф., Сурин В.Л., Цветаева Н.В., Герб М.В., Наумова И.Н., Павленко Д.В., Лукина Е.А.
Полногеномное секвенирование в диагностике врожденных гемолитических анемий у взрослых пациентов 318

Латышев В.Д., Пономарев Р.В., Цветаева Н.В., Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Киценко А.Е., Яцык Г.А., Лукина Е.А.
Характеристика показателей обмена железа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией после переключения на ингибиторы проксимального комплемента 319

Лаушкина В.О., Беловержец Т.Н., Гапоненко И.Н., Сергеев В.С., Попова М.О., Шакирова А.И., Лепик К.В., Кулагин А.Д.
Влияние структуры промотора на эффективность лентивирусной трансдукции гемопоэтических стволовых клеток человека 320

Левковский Н.В., Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Быкова Т.А., Семенова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С.
Эффективность CNI-free подхода профилактики РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного родственного донора с предшествующим применением моноклональных антител у детей 321

Лемешко Ю.И., Сущевский А.Б., Зубрей М.В., Троцкая О.И.
Влияние гепаринопрофилактики катетер-ассоциированного тромбоза на показатели гемостаза у новорожденных детей 321

Липухин Э.В., Клясова Г.А., Хрульнова С.А., Федорова А.В., Коваль Н.О., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Хохлявина Р.М.
Генетические маркеры резистентности и вирулентности среди *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из гемокультуры от больных с гематологическим заболеванием 322

Лисина С.В., Момот А.П., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А., Мамаев А.Н.
Состояние системы гемостаза у крыс при воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности 323

Ломаиа Е.Г., Кузьмина Е.А., Челышева Е.Ю., Морозова Е.В., Сбитякова Е.И., Кулемина О.В., Читанава Т.В., Шналиева Н.А., Шухов О.А., Власова Ю.Ю., Величко А.Н., Лазорко Н.С., Немченко И.С., Быкова А.В., Кохно А.В., Туркина А.Г.
Эффективность и безопасность повышения дозы асциминиба у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом без оптимального ответа на стандартной дозе препарата 323

Лосева А.Г., Новиков В.А., Шутов С.А., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И., Зозуля Н.И., Юрьев И.С., Гржимоловский А.В., Сабиров К.Р., Яковлева Е.В., Доброва Н.В., Дубинина А.В., Галстян Г.М.
Трудный диагностический путь от тромбастении Гланцмана до синдрома Элерса — Данло сосудистого типа 325

Лужнова Н.Н., Малюшкина Е.С., Петрова Л.М., Лыскова В.А., Ребриков А.Н., Романова Е.В., Грекина М.И., Кузема Е.С., Шнайдер А.А., Хороших О.В., Киселева Н.В., Пилявин Л.Я., Капорская Т.С., Каретников И.А.
Клинический случай успешного лечения множественной миеломы у ВИЧ-инфицированного пациента 325

Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Горенкова Л.Г., Грибанова Е.О., Дробинина А.П., Кашлакова А.И., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Константинова Т.С., Самойлова О.С., Лапин В.А., Бондаренко С.Н., Зинина Е.Е., Самородова И.А., Минаева Н.В., Давыдкин И.Л., Ващенко И.Ю., Гиршова Л.Л., Волков Н.В., Латыпова А.А., Чабаева Ю.А., Паровичникова Е.Н.
Долгосрочные результаты терапии больных острыми миелоидными лейкозами на протоколе ОМЛ-21 326

Лучкин А.В., Слободенюк М.С., Фидарова З.Т., Костюк Д.Ю., Силаев М.А., Паровичникова Е.Н.
Случай нетипичного развития глубокой панцитопении у больного с впервые диагностированной тимомой 327

Лучкина В.К., Алешина О.А., Чабаева Ю.А., Котова Е.С., Горенкова Л.Г., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.
Результаты терапии блинатумомабом и последующей алло-ТГСК у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами острых В-лимфобластных лейкозов 327

Лыскова В.А., Петрова Л.М., Лужнова Н.Н., Ребриков А.Н., Малюшкина Е.С., Романова Е.В., Кузема Е.С., Грекина М.И., Шнайдер А.А., Капорская Т.С., Каретников И.А.
Клинический случай успешного лечения впервые выявленного острого миелоидного лейкоза у беременной 328

Лямкина А.С., Пазднякова Д.В., Войтко М.С., Поспелова Т.И.
Результаты терапии первичного миелофиброза в реальной клинической практике 329

Лямкина А.С., Мельниченко Е.В., Поспелова Т.И.
Stop-терапия после фазы акселерации хронического миелолейкоза и трех линий терапии ингибиторами тирозинкиназы 329

Макарчев А.И., Гимадиев Р.Р., Короткова А.С., Носкова К.К., Луговая Е.О., Чекасина А.А., Щеголев О.Б.
Разработка и внедрение программного обеспечения для автоматизированного анализа и стандартизированного описания миелограмм 330

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Использование показателя ранней летальности пациентов с острыми лейкозами в комплексном анализе состояния гематологической службы 330

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н.
Нормативно-правовое сопровождение маршрутизации пациентов по профилю «гематология» в субъектах РФ 331

Мамаев А.Н., Кошеед И.В., Кудинов А.В., Рудакова Д.М., Момот А.П.
Особенности нарушения функциональных свойств тромбоцитов пептидом Gly-Pro-Arg-Pro 331

Мамаев Н.Н., Крылова Я.В., Шакирова А.И.
Оригинальная молекулярная диагностическая панель, включающая данные о фракциях BAALC- и WT1- экспрессирующих ГСК и линейно-дифференцированных клетках-предшественниках, нацеленная на оценку эффективности терапии ОМЛ и ранней диагностики их рецидивов в стандартных клинических условиях 332

Мамонов В.Е., Авербух О.М., Новиков В.А., Сысоева Е.П., Лукина Е.А.
Гепарин-индуцированная острая субдуральная гематома грудного отдела позвоночника у пациентки с парциальной красноклеточной аплазией и тромбозом нижней полой вены. Клинический случай 332

Манаева И.Н., Бондарчук Ю.А., Момот А.П., Мамаев А.Н., Шахматов И.И.
Возрастные особенности уровня ирисина, CCL11, системы гемостаза и функционального состояния микроциркуляции у крыс 333

Мангасарова Я.К., Доржиева Р.В., Абдурашидова Р.Р., Барях Е.А., Михайлова Н.Б., Нестерова Е.С., Марголин О.В., Белкина Д.С., Ушаева Т.Р., Кравцова А.А., Фастова Е.А., Багова М.О., Красильникова И.В., Магомедова А.У., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н.
Ниволумаб в первой линии терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты рандомизированного многоцентрового исследования (NCT06188676) 333

Маргарян М.З., Токмакова К.А., Хичева Г.А., Купряшов А.А.
Связь состояния системы свертывания крови с объемом кровопотери у больных с вмешательствами на восходящей и дуге аорты 334

Маркелов В.В., Гавриленко А.Н., Осипов Ю.С., Синкевич А.А., Хасанова Н.А., Зюзгин И.С., Колесникова М.А., Чекалов А.М., Залялов Ю.Р., Скиба Я.Б., Федорова Л.В., Кондакова Е.В., Гусак А.А., Лилия С.В., Лепик К.В., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Эффективность ниволумаба в терапии рефрактерных и рецидивирующих лимфом иммунопривилегированных областей 335

Марченко Я.М., Мурзабекова М.А., Лесечко И.В., Тяско С.Ю., Михайлова П.В., Зубцова О.А., Каракулов А.О., Зубенко А.Е., Джазаева С.Д., Пчелкина С.Я.
Ретроспективный анализ заболеваемости, клинических особенностей и эффективности лечения хронического лимфолейкоза в Ставропольском крае с 2022 по 2024 год.....335

Марьина С.А., Лавенюкова Е.Э., Петрова Н.А., Ускова О.С., Ковалева П.А., Соловьев М.В., Двирнык В.Н.
Особенности электрофоретической картины у пациентов, получающих препараты моноклональных антител.....336

Марьина С.А., Двирнык В.Н., Феоктистова Е.П., Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Паровичникова Е.Н.
Доступность выполнения иммунохимической диагностики гаммапатий в субъектах Российской Федерации.....337

Мачехина Е.Ф., Кудинова Е.В., Барынкина Ю.Л., Фокина Ю.Н.
Аферезные технологии заготовки концентрата тромбоцитов на ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови».....337

Меликян А.Л., Латышев В.Д., Никулина О.Ф., Толмачева А.О., Авербух О.М., Пустовая Е.И., Лукина Е.А.
Опыт применения аватромбопага при лечении резистентной первичной иммунной тромбоцитопении.....338

Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М.
Изучение экспрессии белка c-Myc при иммуногистохимическом исследовании в субстрате множественной миеломы.....338

Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В., Обухова Т.Н., Чабаева Ю.А., Куликов С.М.
Прогностическое значение экспрессии белка p53 при множественной миеломе.....339

Менжикова И.С., Очирова О.Е., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б.
Клинический случай лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии.....340

Милованова Е.А., Хапугина А.Е., Лаушкина В.О., Сергеев В.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Попова М.О., Прохорчук Е.Б., Кулагин А.Д.
Тестирование кандидатной структуры лентивирусного вектора с улучшенным профилем безопасности для генной клеточной терапии Х-сцепленной адренолейкодистрофии.....340

Миронова Д.А., Клясова Г.А., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Васильева В.А., Сайдуллаева И.С., Старченко С.Э., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Особенности применения антимикотиков в период нейтропении у пациентов после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).....341

Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Васильева В.А., Сайдуллаева И.С., Суримова В.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.
Инвазивные микозы (ИМ) на разных этапах трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).....341

Митерев Н., Семочкин С.В.
Особенности инициального качества жизни пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью.....342

Михайлов Е.С., Балабанов А.Г., Поминова А.С., Доронин В.А.
Промежуточная МРТ как предиктор эффективности терапии лимфомы центральной нервной системы. Результаты четырехлетнего обсервационного исследования.....343

Мкртычян А.А., Лучкина В.К., Горенкова Л.Г., Ерошенков Д.Ю., Туполева Т.А., Троицкая В.В.
Клинический случай применения триоксида мышьяка и третионина у пациента с впервые выявленным острым промиелоцитарным лейкозом на фоне реактивации хронического вируса гепатита В.....344

Модел С.В., Семенова А.А., Налбандян С.А., Ильясова А.С., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Галстян Г.М.
Опыт применения модифицированной формулы Bogossian для расчетов длительности корригированной электрической систолы по поверхностной электрокардиограмме у пациентов гематологического стационара с блокадами ножек пучка Гиса.....344

Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Большаков В.А.
Роль мутации гена *Stat3* в развитии нейтропении и анемии при Т-клеточном лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов.....344

Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Шерстнев А.А., Ковригина А.М.
Клиническое описание сочетания нодальной Т-клеточной лимфомы с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов ангиоиммунобластный тип с саркомой Капоши. Диагностика и лечение.....345

Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Большаков В.А., Рыбкина Е.Б., Дрокова Д.Г., Лавришинец К.А., Арангаев Э.С., Двирнык В.Н., Ковригина А.М.
Современные концепции диагностики Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов.....345

Момот Д.А.[1], Мамаев А.Н.[2], Момот А.П.[2]
Ранние прогностические предикторы неблагоприятного исхода, связанные с гемокоагуляцией и фибринолизом при тяжелом течении инфекции COVID-19.....346

Моор Ю.В.
Экономическая эффективность оказания трансфузиологической помощи в амбулаторных условиях.....346

Моор Ю.В.
Внедрение принципов бережливого производства в систему обеспечения компонентами донорской крови в НКЦК.....347

Морозова О.М., Миланович Н.Ф., Смольникова В.В., Лебедева Т.В., Усс А.Л.
Риск-стратификация пациентов с хроническим лимфолейкозом на основании иммунофенотипических и молекулярно-биологических маркеров.....347

Морозова О.М., Миланович Н.Ф., Талако Т.М., Нечай О.В., Дзюба Е.В., Стронгин Ю.С., Усс А.Л., Зверева Е.Л., Ястремский Д.О., Тимофеенко Н.С.
Случай аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у пациента с хроническим лимфолейкозом с использованием тотального облучения лимфоидной и миелоидной систем в режиме кондиционирования.....348

Мотин Ю.Г., Мамаев А.Н., Кошеед И.В., Рудакова Д.М., Мотина Н.В., Шахматов И.И., Черных А.С.
Морфологические особенности пула хранения тромбоцитов при дефиците плотных дельта-гранул.....348

Мухаммадиев С.Б., Асилов С.С., Олимжонов К.А., Махамадалиева Г.З., Каюмов А.А., Махмудова А.Д.
Множественная миелома: прогрессия в очень высокую группу риска после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....349

Мхитарян Л.А., Бакиров Б.А.
Характеристика изменений микробиоты толстого кишечника у пациентов с хроническим миелопролиферативным заболеванием (ХМПЗ).....349

Наумова А.С.[1], Валиев Т.Т.[2], Федорова А.С.[1]
Серия клинических наблюдений болезни Кастлемана у детей: опыт двух федеральных центров.....350

Невмержицкий П.И., Шнайдер А.А., Петрова Л.М., Капорская Т.С., Князюк Н.Ф., Дудин П.Е.
Организация процесса управления рисками в гематологическом отделении.....350

Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Исраилова И.Л., Магомедова А.У., Багова М.О., Фастова Е.А., Марголин О.В., Белкина Д.С., Абдурашидова Р.Р., Белова Я.С., Худовекова А.С., Гемджян Э.Г., Звонков Е.Е.
Опыт применения эмпэгфилграстима после высокодозной импульсной химиотерапии у больных фолликулярной лимфомой из группы высокого риска.....351

Никулина Е.Е., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Большаков И.В., Ковригина А.М., Королева Д.А., Магомедова А.У., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.
Частота и сочетание мутаций генов *MYD88* и *CD79B* при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.....352

Носков К.К., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Подсевалов В.С., Давыдкин И.Л.
Роль динамической оценки миокардиального ^{18}F-ФДГ-захвата по ПЭТ-КТ в ранней диагностике кардиотоксичности у гематологических пациентов.....352

Нужный Е.П., Филатов А.С., Латышев В.Д., Поминова С.М., Лукина Е.А., Иллариошкин С.Н.
Клинические и нейровизуализационные характеристики гистиоцитозов с поражением ЦНС у пациентов взрослого возраста.....353

Овсянникова Л.С., Королева О.М., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Масликова У.В., Пичугина А.А., Падерина А.С., Андреенко А.И., Борисова Ю.В., Баксанов Т.М., Паровичникова Е.Н.
Комбинированная иммуносупрессивная терапия тяжелой склеротической формы хронической реакции трансплантат против хозяина у больного хроническим миелолейкозом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....353

Оганнисян А.А., Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К., Биджиева М.Б.
ВИЧ-ассоциированная и спорадическая лимфома Беркитта: эволюция подходов к терапии и отдаленные результаты (2001–2025), опыт МКНЦ им А.С. Логинова.....354

Ольховский И.А., Тимечко Е.Е., Якимов А.М., Тюменцева А.В., Столяр М.А., Горбенко А.С.
Биоинформационный метаанализ результатов исследования транскриптома CD34⁺ клеток при миелопролиферативных новообразованиях..... 355

Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А., Бахтина В.И., Галанин В.В., Воробьева П.Е., Копсяева Е.С.
Экспрессия мРНК гена *CREDB3L1* в тромбоцитах как универсальный молекулярно-генетический маркер Ph-негативных миелопролиферативных новообразований..... 356

Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А., Галанин В.В., Бахтина В.И., Копсяева Е.С., Воробьева П.Е., Пругова В.Л.
Разработка диагностического набора неинвазивной диагностики миелофиброза..... 356

Оразханов Д.О., Исхаков Э.Д., Юнусова З.Д., Таштемиров Ф.Р., Исламов М.С.
Развитие рефрактерной анемии у пациентки с резистентным хроническим лимфолейкозом: дифференциальный диагноз в пользу аплазии эритроидного ростка (PRCA)..... 357

Оразханов Д.О., Юнусова З.Д., Исхаков Э.Д., Марданов А.К., Абдурахманова Н.Р., Кодирова И.Т., Таштемиров Ф.Р., Ахмадхужаев М.М.
Опыт применения полностью трансретиноевой кислоты и триоксида мышьяка в лечении острого промиелоцитарного лейкоза в Узбекистане..... 358

Оспанова З.С., Садвакасова Д.Г., Умбетова Р.Е., Турлубекова Д.Н., Абдрахманова С.А., Савчук Т.Н.
Оценка эффективности дополнительных методик проведения индивидуальных подборов гемокомпонентов для реципиентов в научно-производственном центре трансфузиологии..... 358

Оспанова М.Е., Уалиев С.Д., Асабаев А.Ш., Бекмаханова Б.С., Турабаева Б.М.
Инновационные методы лечения синдрома диабетической стопы: плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов..... 359

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Быкова Е.Ж., Жалсанова Э.Б., Менжикова И.С., Карпова А.Г., Баргаева Е.Б.
Опыт лечения рецидивирующей рефрактерной одиночной костной плазмоцитомы с помощью триплета IsaPd..... 359

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Менжикова И.С., Дондокова А.Т., Кодзоева А.Б.
Приобретенная гемофилия А после родов: клинический случай поздней манифестации с редким иммунологическим профилем..... 360

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Быкова Е.Ж., Баргаева Е.Б., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Менжикова И.С.
Опыт лечения рефрактерного острого миелоидного лейкоза с мутацией *FLT3*: клинический случай..... 360

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Быкова Е.Ж., Баргаева Е.Б., Карпова А.Г., Менжикова И.С.
Эпидемиология острых лейкозов в Республике Бурятия и особенности молекулярно-генетического ландшафта..... 360

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Романова А.А., Уланова И.С.
Клинический случай терапии пациентки с субоптимальным ответом на терапию ПНГ..... 361

Павлова Д.Е.
Потребность в дополнительной обработке компонентов донорской крови у детей..... 361

Парамонова Е.В., Кичигина М.Ю., Заводнова И.З., Аракелян А.В., Семенова А.А., Тумян Г.С.
ПЭТ-адаптированная терапия пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина..... 362

Переносов Д.А., Коржова С.М., Джулакян У.Л., Ковригина А.М.
Спектр нозологий и особенности диагностики первичных В-клеточных лимфом селезенки по результатам исследования трепанобиоптатов костного мозга..... 362

Персиянова Н.В., Сердюк О.Д., Величко С.В., Кравцова И.В., Латыпова С.Г., Макарова Е.В., Оберемченко К.С., Яскульский Д.А.
Опыт применения препарата полатузумаб ведотин у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в Краснодарском крае..... 363

Петинати Н.А., Дризе Н.И., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Васильева А.Н., Алешина О.А., Смирнов И.П., Побегуц О.В., Арапиди Г.П., Лагарькова М.А., Паровичникова Е.Н.
Снижение синтеза белков внеклеточного матрикса в костномозговой нише для стволовых кроветворных клеток у больных острыми лейкозами в течение заболевания..... 363

Петинати Н.А., Садовская А.В., Дризе Н.И., Доманицкая М.В., Кохно А.В.
Влияние сыворотки крови больных МДС на рост мультипотентных мезенхимных стромальных клеток здорового донора..... 363

Петинати Н.А., Садовская А.В., Дризе Н.И., Васильева А.Н., Алешина О.А., Паровичникова Е.Н.
Длительно сохраняющиеся после достижения ремиссии и окончания лечения изменения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из костного мозга больных острыми лейкозами..... 364

Петрова Л.М., Лыскова В.А., Лужнова Н.Н., Ребриков А.Н., Малюшкина Е.С., Кузема Е.С., Романова Е.В., Кустанович М.А., Грекина М.И., Шнайдер А.А., Хороших О.В., Капорская Т.С., Каретников И.А.
Опыт ведения пациентов с бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазией..... 365

Пилявин Л.Я., Лавшук А.М., Зарубина И.А., Манжеев М.С., Непомнящих Д.И., Ильиных Н.Н., Капорская Т.С., Каретников И.А.
Анализ объема интенсивной терапии в отделении гематологии Иркутской областной больницы..... 365

Писецкий М.М., Королева О.М., Васильева В.А., Мамонов В.Е., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А.
Артроскопический дебридмент при лечении гнойного гонита у больного с первичным миелофиброзом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клинический случай..... 366

Пластинина Л.В., Данилина А.М., Кохно А.В., Троицкая В.В.
Опыт проведения телемедицинских консультаций уровня «врач — врач» пациентов с миелодиспластическим синдромом в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2024–2025 гг...... 367

Пластинина Л.В., Данилина А.М., Лазарева О.В., Троицкая В.В.
Реализация деятельности национальных медицинских исследовательских центров в части проведения телемедицинских консультаций по профилю «гематология» в 2019–2025 гг...... 367

Поденок А.В.
Эффективность аватромбопага при стероид-резистентной ИТП, индуцированной алемтузумабом: клиническое наблюдение..... 368

Полякова Ю.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Байков В.В., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с миелодиспластическим синдромом, протекающим с фиброзом стромы костного мозга..... 369

Пономарев Р.В., Белякова А.Д., Авербух О.М., Сметанина Н.С., Лукина Е.А.
Семейная форма наследственного гемохроматоза 4-го типа: клинические случаи..... 369

Попова М.О., Рогачева Ю.А., Чекалов А.М., Синяев А.А., Шакирова А.И., Сергеев В.С., Лепик К.В., Зюзгин И.С., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми лейкозами и ВИЧ-инфекцией..... 370

Попова С.В., Пестрикова А.О., Соболева Е.В., Безруков А.С., Дормидонова С.М., Исаева Н.В., Воробьев К.А.
Изучение субпопуляционного состава универсальных CAR-T-лимфоцитов в процессе культивирования..... 371

Потапенко В.Г., Забутова Ю.В., Карягина Е.В., Котова Н.А., Козыро В.В., Кулибаба Т.Г., Завьялова А.Ю., Небелицкая О.В., Самородова И.А., Холопова И.В., Миронова О.П., Чернооκая Н.Ю., Сименив С.Я., Серков А.В., Скорюкова К.А., Украинченко Е.А., Очирова О.Е., Оникийчук Я.С., Чупракова А.С., Павлюченко Е.С., Пашечко М.С., Леванов А.Н., Лапин С.В., Первакова М.Ю., Суркова Е.А., Блинова Т.В., Шелехова Т.В., Федоренко Т.В., Медведева Н.В., Мазуров В.И.
Гликозилированный ферритин и другие биохимические показатели в дифференциальном диагнозе посттрансфузионного гемохроматоза и вторичного гемофагоцитарного синдрома..... 371

Потемкина Т.И.
Аллогенная ТГСК при врожденных синдромах костномозговой недостаточности: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина..... 372

Прозорова А.А., Февралева И.С., Судариков А.Б., Зозуля Н.И.
Роль тромбофилических факторов низкого тромботического риска в развитии венозных тромбозов у пациентов молодого возраста..... 373

Просвирина Н.В., Моор Ю.В.
Комплекс мероприятий по контролю оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в медицинских организациях Новосибирской области..... 373

Просвирина Н.В., Моор Ю.В.
Применение медицинской информационной системы региона в ГБУЗ НСО «НКЦК» на этапе медицинского обследования доноров как элемент обеспечения безопасности донорской крови и здоровья доноров..... 374

Пурло Н.В., Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю.
Применение рекомбинантного ADAMTS13 (rADAMTS13) у пациентов с врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпурой и хронической болезнью почек.....374

Пшеничникова О.С., Познякова Ю.М., Яковлева Е.В., Сурин В.Л., Зозуля Н.И.
Генетическая характеристика семьи с наследственным дефицитом фактора свертывания крови V.....375

Раджабова С.Р., Новиков В.А., Ражаева М.У.
Блокада фасции подвздошной мышцы под УЗ-контролем с целью послеоперационного обезболивания пациентов с врожденными коагулопатиями после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.....375

Райс Н.В., Моор Ю.В., Просвирина Н.В.
Изучение частоты выявления маркеров цитомегаловируса у доноров ГБУЗ НСО «НКЦК» с целью оценки риска передачи возбудителя инфекции при проведении гемокомпонентной терапии.....376

Рамазанова С.Ф.
Первая линия терапии больных первичной лимфомой центральной нервной системы.....376

Рахманова Ж.З., Кожокарь П.В., Захаров Е.Е., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С.
Предикторы веноокклюзионной болезни печени у детей с острыми лейкозами после алло-ТГСК на фоне терапии иммуноконъюгатами.....376

Рекстынь А.В., Королева Д.А., Щецова О.О., Леденев Н.С., Кхир-Бек А.М., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е.
Собственный опыт терапии коморбидного больного В-ХЛЛ с факторами неблагоприятного прогноза по программе RB в комбинации с ибрутинибом и венетоклаксом в режиме фиксированной продолжительности.....377

Рожков Е.В., Кожемяко О.В., Лахова Е.А., Могильникова С.Г., Карасева И.А.
Комплексное внедрение современных технологий для производства разделяемых пулов тромбоцитов с повышенным профилем безопасности.....378

Рожков Е.В., Кожемяко О.В., Лахова Е.А., Могильникова С.Г., Карасева И.А., Рожкова Н.С., Кривых Н.Н., Попова Н.С.
Влияние ресуспендирующей среды и инактивации патогенов на концентрат тромбоцитов.....378

Романюк Е.В., Кашлакова А.И., Никифорова К.А., Балаева Н.И., Фидарова З.Т., Суримова В.А., Лукьянова И.А., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н.
Особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в периферической крови у больных острыми миелоидными лейкозами из группы неблагоприятного прогноза.....379

Росин В.А., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А., Жижина О.Г., Самарина С.В.
Оценка прогноза течения диффузной В-крупноклеточной лимфомы в зависимости от уровня pAKT1- и EZH2-экспрессирующих опухолевых клеток.....380

Рыков М.Ю., Комаров А.С., Долгополов И.С.
Влияние сывороточного Е-кадгерина на выживаемость при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме.....380

Савельева Н.А.
Женская фертильность после химиотерапии: миф о защите агонистами ГнРГ и доказанные стратегии сохранения репродуктивной функции.....380

Садреева А.А., Белкина Д.С., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К.
Опыт лечения пациентки с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, резистентной к CAR-T-терапии.....381

Санникова С.С., Савинова М.Т.
Одноцентровое ретроспективное наблюдение: Терапия рефрактерно-рецидивирующего острого миелоидного лейкоза низкоинтенсивными режимами на основе ингибитора BCL2.....382

Сарпова М.В., Дьяконов Д.А., Трегубова Е.В., Росин В.А., Ванеева Е.В., Логинова М.А.
Ассоциация количества p53-позитивных опухолевых клеток с наличием патогенных вариантов гена *TP53* при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме.....382

Саура Н.В., Просвирина Н.В., Моор Ю.В.
Особенности планирования госпитализации при проведении заместительной гемокомпонентной терапии в условиях дневного стационара.....383

Сафуанова Г.Ш., Рябчикова Н.Р., Латыпова А.А., Сафуанова Д.Р., Валиахметова Ч.Х., Тасмангулова Э.И.
Динамика эпидемиологических показателей хронического миелолейкоза в Республике Башкортостан за 2000–2024 гг......383

Сафуанова Г.Ш., Латыпова А.А., Валиахметова Ч.Х.
Юбилейная симфония развития гематологической службы в Республике Башкортостан.....384

Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Февралева И.С., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Лукьянова И.А., Судариков А.Б.
Преимущества и недостатки первичной оценки мутаций гена *FLT3* методами капиллярного электрофореза и высокопроизводительного секвенирования.....384

Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Февралева И.С., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Лукьянова И.А., Судариков А.Б.
Анализ мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* методом фрагментного анализа: трудные случаи.....385

Семенова А.А., Баранова О.Ю., Камышанов С.С., Земляков Н.О., Черенцова А.И., Аракелян А.В., Кошкина У.Г., Петрова Г.Д., Монин И.С., Тумян Г.С.
Isa-PACE в терапии множественной миеломы функционально высокого риска: промежуточные результаты.....386

Семенова А.А., Троицкая В.В., Лукьянова И.А., Абрамова А.В., Паровичникова Е.Н.
Использование триоксида мышьяка для проведения курсов консолидации ремиссии у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, ранее получавших цитостатическую терапию.....386

Семенова А.А., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Теляшов М.А., Накастоев И.М., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н.
Опыт применения лейкоцитафереза для циторедукции у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, протекающим с гиперлейкоцитозом в дебюте.....387

Серегина Е.А., Полетаев А.В., Яфошкина Т.Ю., Флоринский Д.Б., Игнатова А.А., Федорова Д.В., Кара В.В., Мочалова Н.С., Жарков П.А.
Дифференциальная диагностика гипофибриногенемии и дисфибриногенемии у детей.....388

Серегина Е.А., Полетаев А.В., Пшонкин А.В., Бровкина Е.А., Игнатова А.А., Сысоев М.Д., Гаськова М.В., Сметанина Н.С.
Гемостаз у детей с эссенциальным тромбоцитозом.....388

Сидорова Ю.В., Горенкова Л.Г., Ерошенков Д.Ю., Глинщикова О.А., Судариков А.Б.
Мутации в гене *ALK* и резистентность к кризотинибу при ALK+ анапластической крупноклеточной лимфоме.....388

Ситтигуллина А.Р., Валиев Т.Т., Волкова А.С.
Системная ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома с перестройкой *IRF4* у подростка с длительным тяжелым атопическим дерматитом.....389

Скверчинская Е.А., Филиппова О.И., Гамбарян С.П., Букатин А.С., Колосков А.В., Миндукшев И.В.
Анемия при декомпенсированном циррозе печени сопровождается сверхэкспрессией CD47 на эритроцитах.....390

Скворцова Н.В., Нечунаева И.Н., Поспелова Т.И.
Эффективность терапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой в г. Новосибирске.....391

Скворцова Н.В., Веряскина Ю.А., Воронцова Е.В., Поспелова Т.И.
Диагностическое и прогностическое значение некоторых miRNA при множественной миеломе.....391

Скрипкина А.С., Февралева И.С., Большаков И.В., Солдатова Т.А., Судариков А.Б.
Выявление генотипов C677T/A1298C гена *MTHFR* методом одностадийной мультиплексной аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.....392

Слободенюк М.С., Балаева Н.И., Кашлакова А.И., Махиня С.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Клинический случай успешного родоразрешения у пациентки с рецидивом ETP-ОЛЛ.....392

Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Пастухов Н.К., Эстрина М.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Кулагин А.Д.
Инфузия донорских лимфоцитов в превентивных целях при острых миелоидных лейкозах у взрослых после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....393

Смирнова С.Ю., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Дубинина А.В., Никулина Е.Е., Ковригина А.М., Арангаев Э.С., Двирнык В.Н., Скидан Н.И., Судариков А.Б.
Волосатоклеточный лейкоз без поражения костного мозга.....393

Смольянинова А.К., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Воробьева А.В., Королева Д.А., Бадмажапова Д.С., Гемджян Э.Г., Звонков Е.Е.
Анализ влияния ауто-ТГСК в 1-й линии терапии молодых пациентов с распространенными стадиями фолликулярной лимфомы с высокой опухолевой нагрузкой на частоту раннего прогрессирования, трансформации и летальности от опухоли.....394

Смольянинова А.К., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Гительзон Е.С., Ковригина А.М., Куликов С.М., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н.
Контролируемое открытое рандомизированное проспективное многоцентровое исследование эффективности и безопасности раннего назначения терапии а-CD20 моноклональными антителами I и II поколения по сравнению с динамическим наблюдением у пациентов с бессимптомной фолликулярной лимфомой распространенной стадии и низкой опухолевой нагрузкой..... 395

Соболева О.А., Сабиров К.Р., Клименко Е.С., Мамонов В.Е., Гржимоловский А.В., Данишян К.И.
Применение VAC-терапии при острой хирургической патологии у пациентов с заболеваниями системы крови..... 396

Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Мисько О.Н., Никитина А.А., Старкова О.Г., Туполева Т.А.
Маркеры ВГЧ-6-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови..... 396

Соловкова Н.Р., Войцеховский В.В., Сараева Н.О., Есенина Т.В., Филатова Е.А.
Особенности пневмоний, ассоциированных с инфекцией COVID-19, у больных хроническим лимфолейкозом..... 397

Спицын В.К., Накастоев И.М., Чабаева Ю.А., Давыдова Ю.О., Байтерякова О.Н., Теляшов М.А., Куликов С.М., Гальцева И.В., Гапонова Т.В.
Влияние концентрации ядросодержащих клеток в лейкоконцентрате перед криоконсервацией на их жизнеспособность после размораживания..... 397

Старченко С.Э., Бессмертный Д.К., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Суримова В.А., Куликов С.М., Пономарева А.С., Канивец И.В., Коростелев С.А., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Анализ полиморфизма rs4590952 (p53RE KITLG) при острых лейкозах и его ассоциация с ответом на терапию ОМЛ..... 397

Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Куликов С.М., Чабаева 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.
Результаты лечения миелофиброза (МФ)..... 398

Таирова С.А., Колосова Л.Ю., Шитова О.В., Гальцева И.В., Наумова И.Н., Обухова Т.Н.
Случай jumping-транслокации 1q у пациента с трансформацией миелодиспластического синдрома в острый миелоидный лейкоз..... 399

Талько А.В., Дубов В.С., Дубов С.К.
Клональная эволюция острого лимфобластного лейкоза под влиянием CAR-T-терапии: от Ph- к Ph+..... 400

Тараненко И.А., Григорьева Е.В., Буренкин А.А., Пыхтеева М.В., Трухина Д.А., Кошеед И.В., Момот Д.А., Кудинов А.В., Терехов С.С., Мамаев А.Н., Момот А.П.
Фибрин-мономер, продукты деградации фибрина и D-димер у больных с септическим ДВС-синдромом, измеряемые по отечественным технологиям..... 401

Тархова Е.А.
Клинический случай семейного тромбоцитоза в Иркутской области..... 401

Таштемиров Ф.Р.
Клинический случай: зрелый В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (BIV по EGIL) у пациента старшей возрастной группы — особенности диагностики и терапии..... 402

Таштемиров Ф.Р., Юнусова З.Д., Исхаков Э.Д., Оразханов Д.О., Абдурахманова Н.Р., Кодирова И.Т., Марданов А.К.
Результаты применения комбинации азацитидина и венетоклакса у больных с острым миелоидным лейкозом: опыт одного центра..... 402

Терехова А.Ю., Вовченко А.А., Манаенков Д.А., Поденок А.В., Данилова М.А., Богатырева Т.И., Галицына А.Б., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А.
Лечение рецидива фолликулярной лимфомы. Клинический случай..... 403

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М., Бидерман Б.В., Судариков А.Б.
Современные подходы к терапии нодальных Т-клеточных лимфом с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов с учетом молекулярных особенностей заболевания..... 403

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г.
Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом: отчет о двух клинических случаях..... 404

Терпигорев А.С., Куцакина Д.А., Агеев А.А., Попова Л.В.
Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с гомоцистинурией..... 405

Тихомиров Д.С., Королева Д.А., Щецова О.О., Игнатова Е.Н., Костина И.Э., Туполева Т.А., Звонков Е.Е.
Опыт успешного применения рибавирина для лечения ортопневмовирусной инфекции у пациента с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС..... 406

Токарева И.П., Беляева Е.Л., Колосков А.В.
Сравнение показателей растворимого Р-селектина и антигена фактора фон Виллебранда при физиологических родах и у больных сепсисом..... 407

Токарева Н.С., Кожемяко О.В., Хомичук Т.В., Юрьева Е.Н.
Анализ причин постдонационных осложнений и контингента лиц, у которых они регистрируются, в КГБУЗ «КСПК»..... 407

Токмакова А.А., Дудина Г.А., Губкин А.В.
Сравнительный анализ эффективности и безопасности режимов консолидирующей терапии множественной миеломы в условиях реальной клинической практики..... 407

Торопова И.Ю., Дылинов И.Л.
Обеспечение сосудистого доступа у пациентов с гемобластозами в практике гематологического отделения областной клинической больницы г. Ярославля..... 408

Трацевская Ж.В., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Ковригина А.М.
Патоморфологические особенности костного мозга пациентов с сочетанием Ph- миелопролиферативных новообразований и аутоиммунных и воспалительных заболеваний..... 409

Трацевская Ж.В., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Ковригина А.М.
Характеристика компонента миелоидных неоплазий в составе системного мастоцитоза, ассоциированного с миелоидной неоплазией, по данным ПАО ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2020–2025 гг.). Клинический случай..... 409

Треглазова С.А., Никулина Е.Е., Макарик Т.В., Кохно А.В., Судариков А.Б.
Мутации 9-го экзона гена *CALR*: разнообразие и встречаемость у российских пациентов..... 410

Троицкая В.В., Ковригина А.М., Галстян Г.М., Фидарова З.Т., Исинова Г.А., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Паровичникова Е.Н.
Возможен ли вертикальный путь передачи острого лейкоза от матери новорожденному?..... 411

Трубинова Н.А., Кудинова Е.В., Волков А.А., Федорова М.А., Титова Т.В.
Распределение резус-Келл фенотипов среди доноров Самарской области..... 411

Трухина Д.А., Момот Д.А., Кудинов А.В., Тараненко И.А., Григорьева Е.В., Момот А.П., Пыхтеева М.В.
Определение продуктов деградации фибрина у пациентов с септическим ДВС-синдромом методами, основанными на иммунотурбидиметрии..... 412

Туйчиев А.А., Соловьев М.В., Старцев А.А., Гальцева И.В., Накастоев И.М., Менделеева Л.П.
Ремобилизация гемопоэтических стволовых клеток в ранние сроки после ауто-ТГСК у больных множественной миеломой..... 412

Туполева Т.А., Овчинникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.Н., Старкова О.Г., Мисько О.Н., Гапонова Т.В.
Актуально ли обследование на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В доноров, сдающих кровь и (или) ее компоненты с интервалами между донациями более 120 дней?..... 413

Туркина А.Г., Виноградова О.Ю., Ломаиа Е.Г., Бакиров Б.А., Калимулина Н.М., Шелехова Т.В., Давыдкин И.Л., Поспелова Т.И., Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Шуваев В.А., Лавана Ш., Кхушу В., Апте Ш., Долай Т.К., Саху Р.К., Чилов Г.Г.
Предварительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы сравнения вамотиниба (PF-114) с иматинибом у больных Ph+ хроническим миелолейкозом..... 413

Туртанова И.О., Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Шнейдер Т.В., Ващенков Р.В., Дорофеева Н.В., Медведева Н.В., Кулагин А.Д.
Руксолитиниб в лечении миелофиброза: уроки реальной клинической практики..... 414

Убирия А.Г.
Опыт использования эмпэгфилграстима в качестве стимулятора гемопоэза в раннем посттрансплантационном периоде..... 414

Умаров Г.М., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б.
Доноры и донации крови и ее компонентов в Жамбылской области..... 415

Ушаева Т.Р., Абдурашидова Р.Р., Мангасарова Я.К., Двирнык В.Н., Наумова И.Н.
Возможность излечения от лимфомы/лейкоза Беркитта после двух циклов химиотерапии по протоколу ЛБ-М-04 (клинический случай)..... 415

Фаздалова О.Х., Чечеткин А.В.
Нарушения гемостаза у пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей и перспективы их коррекции..... 416

Фалчари В.В., Лучкин А.В., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Дроков М.Ю., Яцык Г.А., Курмышова Е.А., Зубарев А.Е., Михайлова Е.А.
Опыт выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток больному со сверхтяжелой апластической анемией и рассеянным склерозом..... 416

Фастова Е.А., Подрезов Н.П., Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Багова М.О., Марголин О.В., Гительзон Е.С., Кравцова А.А.
Определение показаний к поддерживающей терапии после ауто-ТГСК у больных классической лимфомой Ходжкина..... 417

Федянина О.С., Захарова А.М., Щербакова З.А., Васильев Г.И., Кузнецова С.А.
Использование клеточных биочипов для исследования мегакариоцитов в норме и при хронических миелопролиферативных заболеваниях..... 418

Финякина М.Н., Латышев В.Д., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Чавынчак Р.Б., Гальцева И.В., Михайлова Е.А., Лукина Е.А.
Поражение почек при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ)..... 418

Хайретдинов Р.К., Кривова С.П., Кузьмин В.П., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю.
Железодефицитные состояния после перенесенной бариатрической операции рукав-шунтирование желудка с обходным анастомозом..... 419

Хамаганова Е.Г., Дроков М.Ю., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Омарова Ф.А., Масликова У.В., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.
Влияние эволюционной дивергенции HLA класса I и II на развитие несостоятельности трансплантата после HLA-идентичных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 419

Хамаганова Е.Г., Дроков М.Ю., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Омарова Ф.А., Масликова У.В., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.
Эволюционная дивергенция HLA класса I и II при HLA-несовместимых трансплантациях аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 421

Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.
Распространенные и хорошо документированные HLA-аллели русских: версия ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 422

Хамитов Р.Г., Аюпова Р.Ф., Стрельникова Е.В., Жибурт Е.Б.
Развитие донорства крови и ее компонентов в Республике Башкортостан..... 424

Хапугина А.Е., Коптева О.С., Гапоненко И.Н., Сергеев В.С., Петраш Ю.А., Шакирова А.И., Лепик К.В., Попова М.О., Кулагин А.Д.
Отработка протокола пробоподготовки образцов продукта CAR-T-клеточной терапии PGCT-002 для оценки остаточных частиц лентивируса методом иммуноферментного анализа..... 424

Харасова З.М., Митина Т.А., Белоусов К.А., Трифонова Е.В.
Опыт применения венетоклакса при лечении острого миелоидного лейкоза в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»..... 425

Хлопкова Е.О., Фидарова З.Т., Дроков М.Ю., Михайлова Е.А., Лучкин А.В., Афанасов А.О., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Абрамова А.В., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Гапонова Т.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Влияние применения кАТГ в режимах профилактики РТПХ на возникновение осложнений у пациентов с апластической анемией после алло-ТГСК..... 425

Хмелева Е.А., Кожемяко О.В., Зейлер Е.И.
Значение иммуногематологических исследований в диагностике ГБН при несовместимости по редким антигенам эритроцитов..... 426

Хорошева П.К., Тихомирова П.А., Николаев И.Ю., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Волкова А.Г., Заграничнов В.Д., Спиридонова А.А., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.
Анализ КТ-паттернов инвазивного аспергиллеза легких у реципиентов алло-ТГСК..... 427

Хышова В.А., Рехтина И.Г., Кащавцева Н.А., Менделеева Л.П.
Клинико-лабораторные факторы риска развития тромботических осложнений у пациентов с системным AL-амилоидозом..... 427

Хышова В.А., Рехтина И.Г., Менделеева Л.П.
Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при AL-амилоидозе: связь с гематологическим и органным ответом на терапию..... 428

Цвирко К.С., Цветков Н.Ю., Буг Д.С., Измайлова Е.А., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Барабанщикова М.В., Моисеев И.С., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.
Генетический ландшафт в группе пациентов с МДС низкого риска..... 429

Цибринская С.А., Голубовская И.К., Городнова М.А., Кузнецов Ю.Н., Крылова Я.В., Рудницкая Ю.В., Пастухов Н.К., Абдулхаликова З.К., Климова О.У., Цветков Н.Ю., Кулагин А.Д.
Оценка овариального резерва у женщин по уровню антимюллерова гормона после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 430

Цыба Н.Н., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С.
Оказание специализированной медицинской помощи по профилю «гематология» пациентам старшей возрастной группы в дневном стационаре..... 430

Чабин И.А., Игнатова А.А., Юшкова Е.В., Краличкин П.В., Пономаренко Е.А., Серегина Е.А., Подоплелова Н.А., Пшонкин А.В., Сметанина Н.С., Пантелеев М.А.
Между гиперреактивностью и анергией: комплексный анализ тромбоцитов у детей с эссенциальной тромбоцитемией..... 430

Чеботарев Д.И., Трацевская Ж.В., Данилина Т.П., Меликян А.Л., Ковригина А.М.
Экспрессия CD30 в различных вариантах атипии тучных клеток при системном мастоцитозе..... 431

Челышева Е.Ю., Абруццезе Э., Реа Д., Апперли Д., Паньяно К., Яссин М., Агравал Н., Травинска М., Фабритис П., Туркина А.Г.
Состояние здоровья новорожденных у пациентов с хроническим миелолейкозом, получавших терапию асциминибом..... 432

Черенова С.Г., Борисова К.В., Сулаймонова М.М., Давыдкин И.Л.
Глобальная продольная деформация левого желудочка как маркер кардиотоксичности, индуцированной бозутинибом, у пациентов с хроническим миелолейкозом..... 432

Черенова С.Г., Борисова К.В., Давыдкин И.Л.
Динамика изменений маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим миелолейкозом при терапии бозутинибом..... 433

Чернышова Д.А., Маркелов В.В., Чекалов А.М., Федорова Л.В., Стельмах Л.В., Гусак А.А., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома и эпителиотропная кишечная Т-клеточная лимфома: описание двух клинических случаев..... 433

Чечеткин А.В., Кононенко С.Н., Ганапиев А.А.
Создание запасов криоконсервированных эритроцитов для клинического использования при оказании медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях..... 434

Чумак А.А., Семина О.С., Чудакова С.Б., Лысенко И.Н., Зинкин В.Ю., Аппалуп М.В.
Роль молекулярно-генетических методов в идентификации антигенов системы Duffy..... 434

Чуракина Д.В., Пирогова О.В., Кудяшева О.В., Скиба Я.Б., Цынченко А.А., Смирнова А.Г., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.
Клинический случай: Синдром Бинга — Нила у пациента с впервые выявленной макроглобулинемией Вальденстрема..... 435

Шатохин Ю.В., Бурнашева Е.В., Мацуга А.А., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В., Комарцева Е.Ю., Козырева В.А., Каплина А.А., Милованова О.В., Широкова З.А., Лапина Е.С., Ефимова С.В.
Клинические наблюдения приобретенной гемофилии..... 436

Шатохин Ю.В., Паненко С.О., Греф А.Ю., Жачемукова Э.С., Нагорная Г.Ю., Харитонова М.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В.
Нетипичные проявления острого В-лимфобластного лейкоза: дебют с клиникой лейкостаза и ранний рецидив с экстрамедуллярным поражением подкожной жировой клетчатки..... 436

Шебуняева Я.Ю., Поспелова Т.И., Вавилин В.А., Макарова С.И.
Особенности межгенных взаимодействий генов цитохромов *P450*, *GSTP1* и *ABCB1* у больных лимфомой Ходжкина на 1-й линии программной химиотерапии..... 437

Шемякина Е.Л., Волкова С.А.
Опухолевые заболевания системы крови у лиц, живущих с ВИЧ в Нижегородской области: ретроспективные и проспективные данные на 2025 год..... 437

Шерстнев А.А., Ковригина А.М.
Трудности диагностики первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток на базе патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 438

Шерстнев А.А., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М.
Диагностика первичной кожной Т-клеточной лимфомы с иммунофенотипом Т-фолликулярных хелперов, БДУ..... 438

Шнайдер А.А., Капорская Т.С., Ребриков А.Н., Кузема Е.С., Петрова Л.М., Лужнова Н.Н., Хороших О.В., Кондакова Е.В.
Терапия инфекционного осложнения пациента с острым миелоидным лейкозом в многопрофильном стационаре..... 439

Шнайдер А.А., Петрова Л.М., Капорская Т.С., Князюк Н.Ф., Невмержицкий П.И., Дудин П.Е.
Идентификация рисков при оказании медицинской помощи по профилю «гематология»..... 439

Шнейдерман К.С., Федорова А.В., Коваль Н.О., Липухин Э.В., Клясова Г.А.
Этиология инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови в разные периоды 440

Штыркова С.В., Яцык Г.А., Фидарова З.Т., Сабиров К.Р., Волков Н.В., Тихонова А.И., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н.
Магнитно-резонансная томография в диагностике инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови 441

Штыркова С.В., Сабиров К.Р., Соболева О.А., Тихонова А.И., Данишян К.И.
Лигатурный метод лечения свищей прямой кишки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови 442

Шуплецова И.А., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н., Дорохина Е.И., Никулина Е.Е.
Сочетание лимфомы из клеток маргинальной зоны и классической лимфомы Ходжкина. Ходжкиноподобная трансформация или пластичность В-клетки? 442

Шутов С.А., Данишян К.И.
Применение принципов интегративной и превентивной медицины для улучшения результатов хирургического лечения больных гемофилией 443

Шутов С.А., Чуралев П.В.
Редкий случай интраоперационной диагностики неорганной забрюшинной опухоли 443

Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Величко А.Н., Гурьянова М.А., Немченко И.С., Быкова А.В., Кузьмина Е.А., Гаврилова Л.В., Судариков А.Б., Степанова Е.А., Кохно А.В., Туркина А.Г.
Результаты исследования «READIT» по редукции доз ингибиторов тирозинкиназ и отмене терапии у больных хроническим миелоидным лейкозом со стабильным глубоким молекулярным ответом 444

Шухов О.А., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Паровичникова Е.Н.
Вопросы лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) в субъектах РФ 444

Шухов О.А., Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Сороковиков И.В., Ковалева С.А., Матренин К.И., Шангинова А.А., Омельяновский В.В., Паровичникова Е.Н.
Определение потребности в высокотехнологичных лабораторных исследованиях (ВТИ) при заболеваниях системы крови (ЗСК) 445

Щекина А.Е., Галстян Г.М.
Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВВ-ЭКМО) при лечении больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток 445

Щепина К.М., Латышев В.Д., Ковригина А.М.
Сочетание двух гистиоцитарных неоплазий: болезни Эрдхейма — Честера и гистиоцитоза из клеток Лангерганса: описание клинического случая 446

Щепина К.М., Шерстнев А.А., Ковригина А.М.
Патоморфологическая диагностика гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий по данным ПАО ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 2024–2025 гг. 447

Щербакова А.А., Накастоев И.М., Королева О.М., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Гапонова Т.В.
Лечение парциальной красноклеточной аплазии путем специфического удаления антител анти-АВ0 после аллогенной трансплантации костного мозга 447

Щербакова О.В., Новиков В.А., Кохно А.В., Аржанцев А.С., Полеводова О.А.
Важность предоперационного осмотра врачом-анестезиологом на догоспитальном этапе в гематологической практике 448

Щецова О.О., Королева Д.А., Яцык Г.А., Ковригина А.М., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Звонков Е.Е.
Рецидив лимфомы из клеток мантии с изолированным поражением вещества головного мозга. Описание клинического случая 448

Юпатов Е.Ю., Хусаинова Г.Н., Филюшина А.В.
Онкофертильность 449

Юрьева Е.Н., Кожемяко О.В., Хомичук Т.В., Токарева Н.С.
Опыт работы КГБУЗ «КСПК» Министерства здравоохранения Хабаровского края по рекрутингу доноров костного мозга в Хабаровском крае 450

Ядрихинская У.В., Борисов А.И., Александрова Т.Н., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н.
Клинический случай развития синдрома Свита у пациентки с миелодиспластическим синдромом 450

Яковлева Е.В., Сампиев М.С., Аржанцев А.С., Новиков В.А., Орел Е.Б., Суренков А.А., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Селиванова Д.С., Горгидзе Л.А., Яструбинецкая О.И., Зозуля Н.И.
Острый инфаркт миокарда в послеоперационном периоде у больного с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VII 451

Яковлева Е.В., Юрьев И.С., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Водолазская Т.В., Орел Е.Б., Суренков А.А., Пшеничникова О.С., Саломашкина В.В., Сурин В.Л., Мамлеева С.Ю., Зозуля Н.И.
Летальный тромбоз у больного наследственной гиподисфибриногенемией 452

Якутик И.А., Соловьева М.В., Соловьев М.В., Бидерман Б.В., Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Судариков А.Б., Менделеева Л.П.
Спектр соматических мутаций генов *KRAS* и *NRAS* при множественной миеломе 452

Ялаева Л.Ф., Хусаинова Г.Н., Лунцов А.В.
Вторичный иммунодефицит как фактор осложнений противоопухолевой терапии: акцент на своевременную выявляемость и лечение 453

Яневски А.
Анализ одноклеточных транскриптомов выявляет персонализированные терапевтические стратегии для селективного коподавления опухолевых клонов 453

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ VIII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

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

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

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

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

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

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

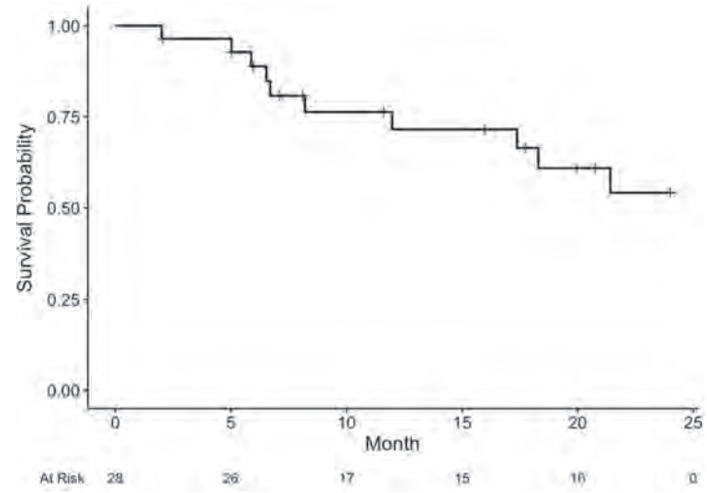


Рис. 1. Результаты общей выживаемости

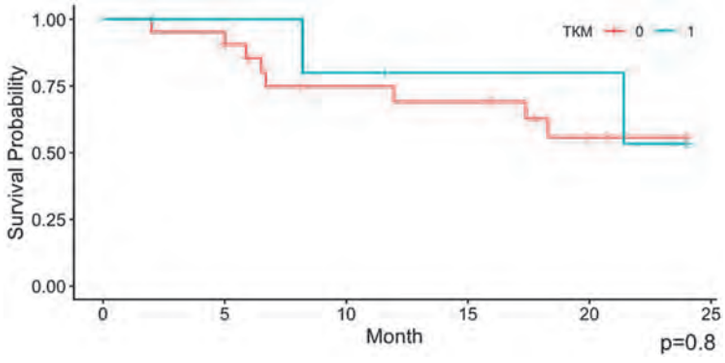


Рис. 2. Результаты выживаемости с и без алло-ТКМ

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

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

Таблица. Характеристика группы

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

Абрамова Т.В.[1], Селиванова Д.С.[1], Пшеничникова О.С.[1], Герб М.В.[1], Димитриева О.С.[1], Юрьев И.С.[1], Яструбинецкая О.И.[1], Зозуля Н.И.[1,2], Сурин В.Л.[1]

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Генные нарушения идентифицированы у 31 из 44 пациентов (70,5%) (таблица). В гене *SERPINC1* выявлены 11 патогенных вариантов у 11 пациентов (68,75%). Восемь из них являлись ранее не описанными. Одним из патогенных вариантов в этом гене была детектированная при WGS крупная делеция, затрагивающая промотор и экзон 1 гена *SERPINC1*. В гене *PROS1* выявлены 12 вариантов у 15 пациентов (83,3%): 4 с неопределенной клинической значимостью и 8 патогенных. Пять нарушений являлись ранее не описанными в литературе. Один из них был выявлен при WGS — c.602-269A>G в интроне 6 гена *PROS1*, образующем новый донорный сайт сплайсинга (SpliceAI 0,99). Для оценки реального влияния найденного варианта на сплайсинг необходимо исследование на уровне РНК. Патогенные варианты гена *PROS1* c.152_153del, c.762_793del, c.1638del встречены дважды. В гене *PROC* выявлены 5 вариантов у 5 пациентов (50%): 2 с неопределенной клинической значимостью и 3 патогенных. Один из них не был описан ранее. Выявленные варианты в гене *SERPINC1* встречались во всех экзонах, но чаще локализованы в экзоне 7, в гене *PROS1* — в экзонах 2, 8–10, 13, 14, в гене *PROC* все варианты выявлены в экзоне 9.

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

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

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

Алимбарова Л.М.[1], Лазаренко А.А.[1], Кистенева Л.Б.[2], Антипят Н.А.[2], Гребенникова Т.В.[1]

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Анализ маркеров ГВ показал, что серологические маркеры к ВПГ-1 были выявлены в 125 (83,3%), ЦМВ — в 115 (76,7%), ВЭБ — в 105 (70%), ВГЧ-6 (только тип B) — в 96 (64%), ВЗВ — в 69 (46%), ВГЧ-7 — в 40 (26,7%), ВПГ-2 — в 20 (13,3%) образцах крови. Только 5/125 (4%) образцов содержали антитела IgM к ГВ, а 3/125 (2,4%) — одновременно антитела IgM и IgG. Все доноры были разделены на 4 группы (серонегативные (IgG-/IgM-), ранее инфицированные (IgG+/IgM-), с острой/недавней инфекцией (IgG-/IgM+) и с реактивацией (IgG+/IgM+)): подавляющее большинство доноров было отнесено к группе ранее инфицированных. ДНК ВЗВ, ВПГ-2, ВГЧ-7 не была обнаружена ни в одном образце, ДНК ВЭБ, ВПГ-1, ЦМВ, ВГЧ-6B была выявлена в 7,6, 2,4, 6,1 и 4,1% образцов. Частота выявления активных форм (первичная острая и реактивация) была наиболее высокой для ВЭБ-, ЦМВ-, ВГЧ-6-инфекции. Одновременная кодетекция двух, трех и четырех ГВ была выявлена у 30,4, 4 и 1,6% доноров соответственно. Серологические и молекулярные маркеры ВГЧ-8 не были выявлены ни в одном образце. Сопоставление результатов скрининга маркеров показало, что оптимальным для групп риска является использование образцов крови серонегативных доноров, у которых не обнаруживается ДНК ГВ, а допустимым — использование образцов серопозитивных доноров без активации (IgG (+); IgM (-) и отсутствием ДНК ГВ (-).

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

Асилов С.С.

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

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Кумулятивная частота приживления (КЧП) составила 93% (95% ДИ 90–97%) с медианой 18 дней (12–229). Время до приживления было значимо выше, а КЧП значимо ниже при МФ, чем при ОЛ, — 34 дня и 89% против 17 дней и 96% соответственно (p < 0,0001). Кумулятивная частота (КЧ) острой РТПХ II–IV степени составила 18% (95%, ДИ 13–23%), III–IV степени — 5% (95%, ДИ 3–8%). Наблюдалась значимая разница в КЧ острой РТПХ II–IV степени в зависимости от типа донора: 8% — при неродственном доноре HLA10/10, 4% — при родственном (РД), 21% — при гаплоидентичном (ГД), 28% — при неродственном HLA9/10 (p = 0,006). КЧ хронической РТПХ средней и тяжелой степени составила 27% (95% ДИ 20–35%), тяжелой — 10% (95%, ДИ 6–16%). Тип донора значимо не влиял на КЧ хронической РТПХ (p = 0,20). Другие осложнения после алло-ТГСК описаны в табл. 2. Безрецидивная летальность (БРЛ) составила 19%, кумулятивная частота рецидива (КЧР) — 19%. БРЛ была ниже у пациентов с ОМЛ (10% против 26%, p = 0,02), тогда как различий в КЧР не наблюдалось (p = 0,71). Общая выживаемость составила 71%, безрецидивная выживаемость — 62%, выживаемость без РТПХ и рецидива (ВБРР) — 49%. ВБРР значимо различалась в зависимости от типа донора: 69% — при неродственном доноре HLA10/10, 46% — при РД, 44% — при ГД, 34% — при неродственном HLA9/10 (p = 0,01). В многофакторном анализе алло-ТГСК от неродственного донора HLA9/10 (ОР 2,6, 95% ДИ 1,2–5,1) и ГД (ОР 2,5, 95% ДИ 1,2–5,1) значимо ухудшала ВБРР

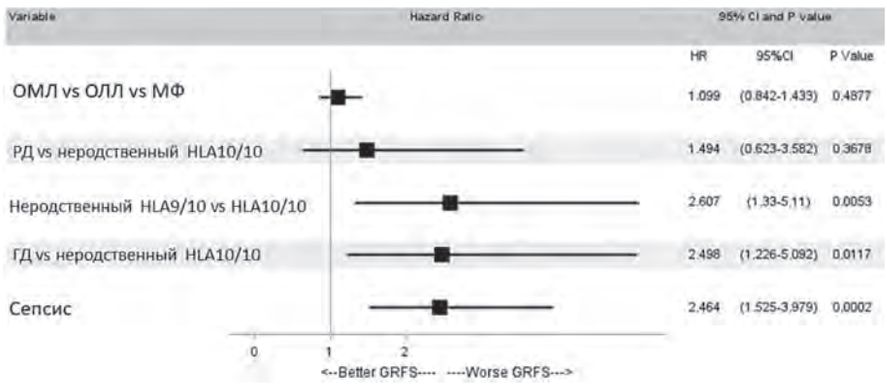


Рис. Многофакторный анализ выживаемости без РТПХ и рецидива

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

Таблица 1. Характеристика пациентов

	% (n), N = 225
Возраст, медиана (диапазон), лет	44 (18–75)
Мужчины	50% (112)
Женщины	50% (113)
Острый миелобластный лейкоз	53% (119)
Миелофиброз	29% (66)
Острый лимфобластный лейкоз	18% (40)
Родственный донор	11% (24)
Гаплоидентичный донор	23% (53)
HLA-совместимый неродственный донор	29% (65)
Частично HLA-совместимый неродственный донор	37% (83)
CD34⁺ x 106 /кг, медиана (разброс)	6,4 (1,0–11,9)
Стволовые клетки периферической крови	96% (216)
Костный мозг	4% (9)
Режим кондиционирования	
FB2	17% (39)
FB3	76% (170)
FB4	7% (16)

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

Таблица 2. Осложнения алло-ТГСК

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. МОБ выявлена у 15 пациентов, остальные на момент трансплантации имели МОБ-негативный статус. МОБ-позитивные пациенты характеризовались статистически значимо более высокой частотой рецидивов после ТГСК: в общей выборке рецидив развился у 36% в группе МОБ+ и у 22% в группе МОБ- (p = 0,002). Во второй ремиссии различия были более выраженными: 66% у МОБ+ против 17% у МОБ- (p = 0,03). Безрецидивная выживаемость у пациентов с МОБ была ниже; при миелоаблативном режиме кондиционирования выживаемость составила 50% в группе МОБ+ и 70% в группе МОБ- (p < 0,001). У части пациентов в посттрансплантационном периоде отмечалась длительная персистенция транскриптов RUNX1::RUNX1T1 и CBFB::MYH11; их сохранение после ТГСК (медианное время выявления — 100 дней) было связано с повышением риска рецидива. Повышенная экспрессия *WT1* и *BAALC* до трансплантации ассоциировалась с последующим рецидивом (p < 0,05); аналогичные тенденции отмечались и при их мониторинге после ТГСК. Кроме того, снижение доли донорского химеризма после трансплантации достоверно коррелировало с ростом риска рецидива (p = 0,004). При этом падение донорского химеризма и появление гиперэкспрессии WT1/BAALC демонстрировали ограниченные предиктивные возможности: медиана интервала от изменения показателей до клинического рецидива составила 10 дней.

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

Бидерман Б.В.[1], Кохно А.В.[1,2], Большаков В.А.[1], Двирнык В.Н.[1], Кузьмина Л.А.[1], Судариков А.Б.[1]

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

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

Введение. Синдром VEXAS — открытое в 2020 году заболевание, причиной которого являются соматические мутации в гене *UBA1* в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) и в циркулирующих миелоидных клетках, но не в лимфоцитах. Синдром VEXAS сочетает в себе проявления системного аутовоспаления с вовлечением разных органов и тканей, в зависимости от которых пациентам могут быть верифицированы различные диагнозы. По литературным данным, у 60% больных синдромом VEXAS встречаются генетические мутации, ассоциированные с клональным кроветворением. Пациентам с МДС старше 40 лет при наличии системных аутоиммунных проявлений, при повышении СРБ более 15 г/л и наличии макроцитарной анемии и/или тромбоцитопении, вакуолизации клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков кроветворения показано тестирование на мутации в гене *UBA1*.

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

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

Результаты и обсуждение. У 13 больных из 47 (27,6%, все мужчины, > 50 лет) в ДНК, выделенной из клеток костного мозга, были выявлены мутации гена *UBA1*. У 11 больных выявлены самые частые мутации 41-м кодоне: в 3 случаях — c.A121G:p.M41V; в 4 — c.A121C:p.M41L, в 3 — c.T122C:p.M41T. Также были обнаружены два редких варианта c.118-1G>C и c.T209A:p.L70H. Во всех случаях аллельная нагрузка мутаций была высокой — более 60% в дебютном материале. У одного из пациентов был доступен материал в динамике на фоне терапии (азацитидин + метипред + трансфузии ЭСКДК) — в трех пробах аллельная нагрузка значимо не уменьшалась, элиминации патологического клона не происходило. После алло-трансплантации ГСК от родственного донора мутация перестала выявляться на фоне полного донорского химеризма. Мутации в генах *DNMT3A* и *TET2* были выявлены у 2 больных из 11 — у 1 в обоих генах и у 1 в *DNMT3A* (в обоих случаях с вариантом p.M41L), что значительно меньше, чем по литературным данным.

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

Богданова Д.А.[1,2], Пухальская Т.В.[1,2], Шатилова А.А.[3], Гиршова Л.Л.[3], Демидов О.Н.[1,2,4]

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

[1]Институт цитологии РАН; [2]Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»; [3]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [4]INSERM UMR1231, University of Burgundy, 21078 Dijon, France

Введение. Старение связано с развитием клонального гемопоэза (КГ) и миелодиспластического/ миелопролиферативного синдрома. Особое значение в развитии КГ имеют укороченные мутации PPM1D, часто выявляемые при индуцированном терапией КГ. PPM1D (протеинфосфатаза $Mn2^{+}$/$Mg2^{+}$-зависимая 1D, Wip1) является компонентом пути ответа на повреждение ДНК, являясь негативным регулятором p53. КГ неопределенного потенциала повышает риск развития гематологических новообразований, среди которых острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является одной из самых агрессивных патологий, особенно у пожилой когорты населения. Для пациентов старше 60 лет и пациентов с рецидивирующим/рефрактерным заболеванием показатели общей 5-летней выживаемости остаются неутешительными: 4–18 и ~ 10% соответственно. В настоящее время комбинация венетоклакса и азацитидина стала стандартным методом лечения пациентов с ОМЛ, которым не подходит интенсивная химиотерапия, в частности пожилых пациентов. Венетоклакс является селективным ингибитором BCL-2, антиапоптотического белка, повышенная экспрессия которого наблюдается при ОМЛ. Однако монотерапия венетоклаксом показывает ограниченную эффективность с частотой ремиссии всего 19%. Около 73% пациентов с ОМЛ отвечают на комбинацию венетоклакса и азацитидина, однако более чем у половины пациентов в итоге наступает рецидив. У пациентов с рецидивом/рефрактерностью, получавших аналогичные комбинации лечения, частота ремиссии составляет всего 21% при медиане выживаемости 3 месяца. Эти данные указывают на острую потребность в разработке новых комбинированных подходов для лечения ОМЛ.

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

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

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

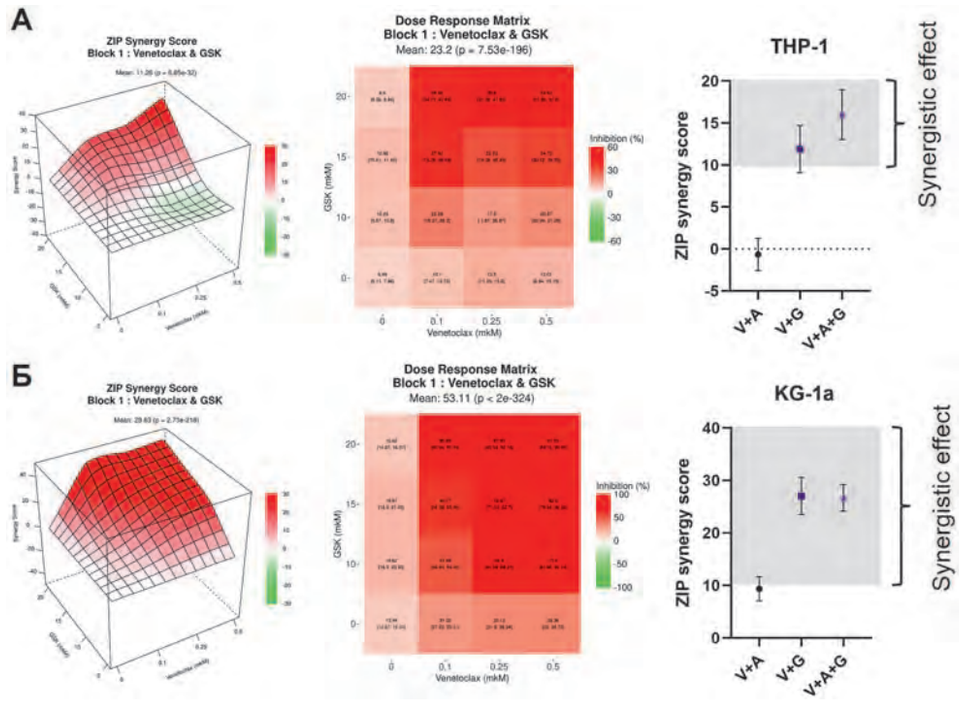


Рис. Оценка синергичности комбинаций на основе венетоклакса в клеточных линиях ОМЛ с мутациями TP53 (А, Б). Графики множественной лекарственной синергии показывают средний показатель синергии ZIP для двойных и тройных комбинаций GSK2830371, венетоклакса и азацитидина для клеточных линий THP-1 (А) и KG-1a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

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

Заключение. В совокупности наши результаты предоставляют доклинические доказательства в поддержку комбинации ингибиторов PPM1D с венетоклаксом в качестве новой терапевтической стратегии лечения ОМЛ.

Исследование поддержано РНФ 19-75-20128-П.

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

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

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

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

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

Материалы и методы. В анализ были включены 48 пациента с *FLT3*$^+$ ОМЛ, в ремиссии после алло-ТГСК от совместимого родственного (n = 4), неродственного 10/10 или 9/10 (n = 26) и гаплоидентичного (n = 18) донора с медианой возраста 40 (18–69) лет. До алло-ТГСК 12 пациентов были вне ремиссии ОМЛ. Пациенты с вторичным ОМЛ наблюдались в 12%. Мутация ITD была выявлена в 94%, а TKD-мутация — в 6% случаев. Неблагоприятный кариотип — у 27% пациентов. До алло-ТГСК Гилт получали 85% пациентов. Медиана начала приема составила 57 дней (20–260) от алло-ТГСК. Пациенты получали Гилт 40–80 мг 1 раз в день с последующим повышением дозы до 120 мг при отсутствии непереносимости. Медиана наблюдения составила 19,5 (2,3–76) мес.

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

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

Бутина Е.В.

ЧИСЛОВОЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ТРАНСФУЗИОННЫХ РИСКОВ, СВЯЗАННЫХ С АНТИГЕНАМИ ЭРИТРОЦИТОВ

ООО «Остеосинтез»

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

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

Материалы и методы. Обобщены и систематизированы результаты крупных иммуногематологических исследований, касающихся аллоиммунизации, гемолитических осложнений и летальных исходов, связанных с трансфузиями эритроцитов: Бутиной Е.В. и соавт. (ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»; n = 1642), Минеевой Н.В. и соавт. (ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; n = 9696), Tormey S.A. и соавт. (США; n = 18750), Evers D. и соавт. (Нидерланды; n = 21 512), ежегодные отчеты SHOT (Serious Hazards of Transfusion, Великобритания, 2005–2023), данные FDA (Food and Drug Administration, США, 2007–2021).

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

Таблица. Фактор значимости антигена

Антигенная система	Антиген	Фактор значимости антигена
Rh	D	400
	C	200
	c	240
	E	240
	e	100
	Cw	40
	V	100
	f	100
Kell	K	360
	k	2
	Jsa	20
	Jsb	100
	Kpa	4
	Kpb	2
Kidd	Jka	240
	Jkb	220
	Jk3	100
Duffy	Fya	220
	Fyb	50
	Fy3	20
MNS	M	160
	N	20
	S	50
	s	20
	U	100
Lewis	Lea	20
	Leb	10
Lutheran	Lua	20
	Lub	2
P1PK	P1	2
Wright	Wra	100
Colton	Cob	100
Dombrock	Doa	20

в порядке убывания: анти Jka, Jkb, Fya, E, c, C, S, K, M, D, Fyb, CW, U, f, s, Wra, Jsa, Fy3, N, Lea, Lua, Doa, Coa. Анализ данных FDA позволил выстроить шкалу антител по их роли в фатальных гемолитических осложнениях: анти-K, Fya > Jka, Jkb > c > Jsb > D, C, e, Jk3, M, U, V, f, Coa, Wra. Каждому антигену эритроцитов присвоено числовое значение, выраженное в условных единицах — фактор значимости антигена (таблица). Ключевым является не абсолютное значение показателя, а его соотношение с показателями других антигенов в пределах общей шкалы. Максимальное значение фактора присвоено антигену D, минимальные — антигенам k, Kpb, Lub и P1. Фактор значимости антигена позволяет количественно оценить степень фенотипической совместимости донора и реципиента, в том числе с использованием компьютерной модели. При отсутствии полностью совместимых эритроцитов фактор значимости помогает выбрать наименее клинически опасный вариант, что уменьшает риск образования антител у неиммунизированных пациентов и снижает вероятность гемолитических осложнений у реципиентов с титрами антител ниже порога чувствительности тест-систем.

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

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

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ СМЕШАННОГО ФЕНОТИПА

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

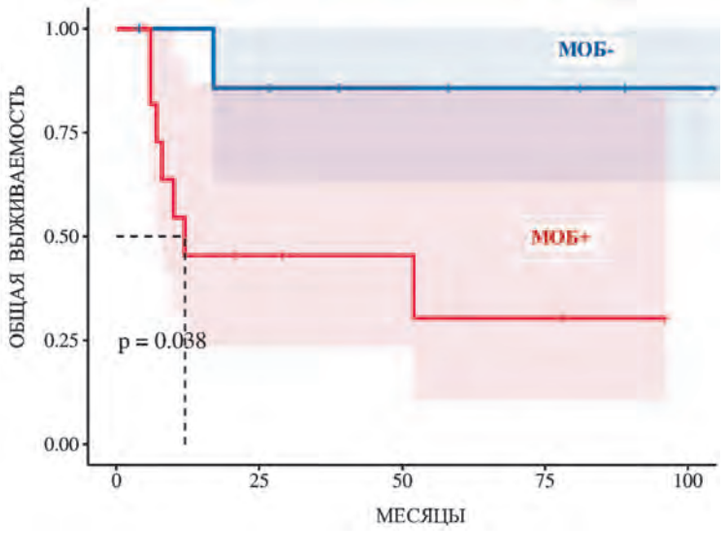
Введение. Острый лейкоз смешанного иммунофенотипа (СФОЛ) — клональной заболевание системы крови, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией бластных клеток (БК), для которых свойственна одновременная экспрессия антигенов двух и/или более линий дифференцировки. СФОЛ составляют 1–3% среди всех острых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

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

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

Результаты и обсуждение. В группе СФОЛ (n = 19) отношение мужчин к женщинам 1:0,9. Медиана возраста мужчин — 31 год (21–53), женщин — 46,5 года (18–75) (p > 0,05). Распределение по ИФТ: 11 (58%) — Т-ОЛЛ/ОМЛ, 7 (37%) — В-ОЛЛ/ОМЛ, 1 (5%) — Т/В/ОМЛ. У 13 (68%) — лимфаденопатия, у 9 (47%) — гепатоспленомегалия, нейролейкемия — 3 (16%) больных, 1 (5,2%) — лейкемиды. СЦИ выполнено у 16: 7 (43,75%) — нормальный кариотип, 6 (37,5%) — комплексный кариотип (КК), 3 (18,75%) — нет митозов. 2 (11%) — реаранжировка KMT2A, 1 (5,6%) — транслокация BCR::ABL. Данные мутации только у больных с В/ОМЛ (p = 0,03). Молекулярные исследования (n = 18): 3(18,75%) мутации в гене *FLT3*, 2 (11%) — в гене *CEBPa*, 1 (5,6%) — в гене *NPM1*. Частота достижения ремиссии после 1-й линии терапии составила (n = 14) 73,6%, доля первичной рефрактерности в группе В/ОМЛ составила 28,6%, Т/ОМЛ — 18%, Т/В/ОМЛ — 100% (p > 0,05). МОБ-ремиссия достигнута у 7 (50%) среди больных, которые достигли ПР после 1-й линии терапии. Частота рецидивов в данной группе составила 14% (у 1 из 7) больных. МОБ+ ремиссия после 1-й линии достигнута также у 50% больных, частота рецидивов в этой группе составила 57% (4 из 7 больных) (p = 0,09). 4-летняя ОВ в группе МОБ- составила 85,7%, в группе МОБ+ — 42% (p = 0,04) (рис. 1). 4-летняя БРВ (n = 14) в группе МОБ- составила 86%, в группе МОБ+ — 26% (p = 0,09) (рис. 2). КК не продемонстрировал ассоциацию с худшими результатами ОВ и БРВ, с ВРР и недостижения ремиссии. Получена ассоциация в группе больных, у которых не была достигнута ПР после 1-1 линии, с недостижением ремиссии и после последующих линий ХТ (p = 0,021).

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



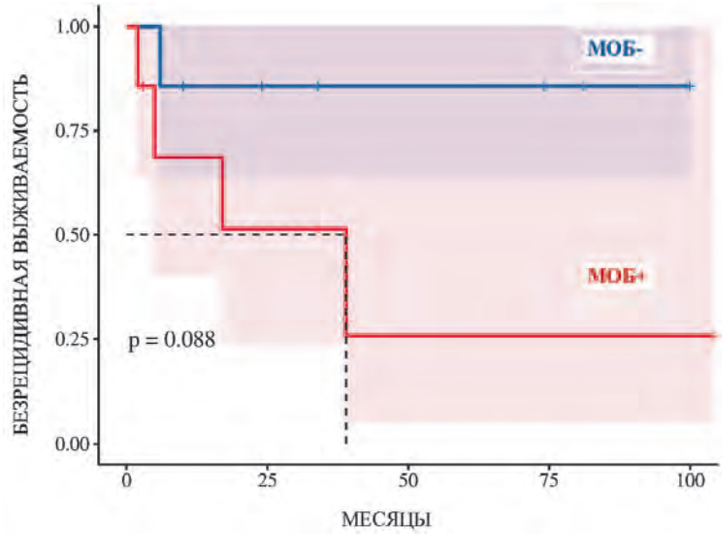


Рис. 1 и 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости

Владовская М.Д.[1], Алексеев С.М.[2], Дунаев Ю.А.[3], Кобиясов В.А.[4], Мейке Г.А.[5], Мясников А.А.[6], Новицкий А.В.[7], Новоселов К.П.[8], Пройдаков А.В.[9], Фролова М.В.[10], Чупракова А.С.[11], Витрищак А.А.[1], Казанцев И.В.[1], Быкова Т.А.[1], Кулагин А.Д.[1]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица. Распределение ТГСК по нозологическим группам и типу донора

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

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

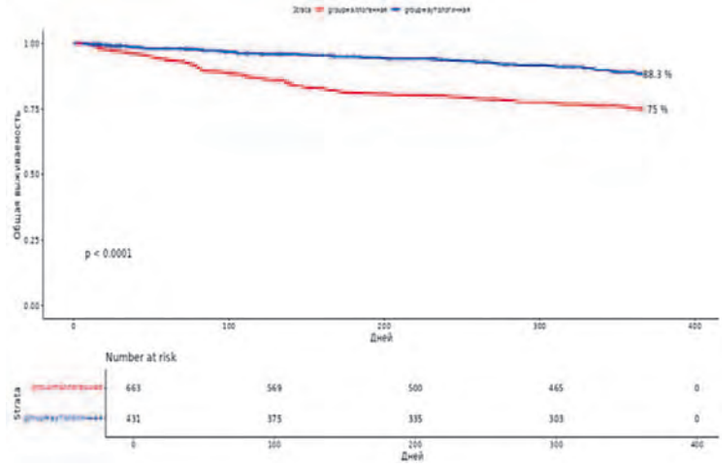


Рис. 2. Одногодичная общая выживаемость реципиентов — жителей СЗФО после ТГСК № 1 в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 68% (95%CI = 64–75%), общая выживаемость (ОВ) — 80% (95%CI = 75–86%) в обсервационном исследовании и 80% (95%CI = 70–92%) и 91% (95%CI = 84–100%) в проспективном исследовании соответственно. Анализ влияния на исходы терапии таких факторов, как стадия заболевания (I/II против III/IV), поражение ЦНС/КМ, типа применяемой аспарагиназы (L-аспарагиназа и пегилированная форма) и фенотип опухоли (Т-ЛБЛ против В-ЛБЛ), статистически значимых различий не показал. Среди осложнений терапии наиболее частыми (II степень и выше по CTCAE) были инфекции (75%), коагулопатии (37%), гепатотоксичность (35%), тромбозы (32%) и неврологические нарушения (28%). Анализ молекулярно-генетических данных показал, что мутации в генах *NOTCH1* и *FBXW7* (N/Fmut) ассоциированы с благоприятным течением заболевания: 5-летняя БСВ составила 81% (95%CI = 69–95%) у пациентов с данными мутациями по сравнению с 47% (95%CI = 35–62%) у пациентов без них. Индекс Харрела для данной модели достигал 70%. Дополнительная стратификация с учетом мутаций PHF6 (N/Fmut + PHF6) позволила выделить подгруппу с еще более благоприятным прогнозом: 2-летняя БСВ составила 94% (95%CI = 84–100%). Патогенные варианты в генах *PTEN, CASP8AP2, PIK3R1, K/N-RAS, NT5C2, TP53* и наличие 6qLOH ассоциировались с неблагоприятным течением ЛБЛ. Включение этих маркеров в комбинированную прогностическую модель увеличило индекс Харрела до 79%, однако ограниченное количество пациентов с данными мутациями требует дальнейшего расширения выборки. Анализ данных Hi-C позволил выявить реаранжировки NOTCH1 (у 5 пациентов, 2 рецидива), амплификацию JAK1 (у 2 пациентов, 1 рецидив) и амплификацию DUSP22 (у 3 пациентов, 2 рецидива). Последнее нарушение ранее не описывалось при Т-ЛБЛ/ОЛЛ.

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

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

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ОШИБКАМИ ИММУНИТЕТА

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

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

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

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включено 36 пациентов в возрасте старше 18 лет с гематологическими проявлениями ВОИ. Распределение по нозологиям: общая вариабельная иммунная недостаточность (7 пациентов; 19,4%), дефицит GATA2 (6; 16,7%), тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) (3; 8,3%), комбинированная иммунная недостаточность (2; 5,6%), хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) (2; 5,6%), синдром Швахмана— Даймонда (2; 5,6%), дефицит CTLA-4 (2; 5,6%), Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (Х-ЛПС) тип 2 (2; 5,6%), WHIM-синдром (1; 2,8%), синдром активации STAT3 (STAT3 GOF) (1; 2,8%), IPEX-синдром (1; 2,8%), болезнь BENTA (1; 2,8%), дефицит ADA2 (1; 2,8%), семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (СГЛГ) (1; 2,8%), недифференцированный первичный иммунодефицит (1; 2,8%), дефицит ADA (1; 2,8%), дефект SAMD9 (1; 2,8%), дефект SOCS1 (1; 2,8%).

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

заболеваний *n* = 2 (5,6%), ГЛГ *n* = 2 (5,6%), миелокатексис *n* = 1 (2,8%), сочетанный генез *n* = 3 (8,3%). Поликлональная (доброкачественная) лимфопролиферация имелась у 14 (38,9%) пациентов. В 6 (16,7%) случаях диагностирована лимфома: Ходжкина *n* = 2 (5,6%), Т-клеточная *n* = 1 (2,8%), маргинальной зоны *n* = 3 (8,3%). Сочетание с негематологическими аутоиммунными проявлениями документировано у 29 (80,6%) пациентов: желудочно-кишечного тракта *n* = 11 (30,6%), легких *n* = 6 (16,7%), кожи *n* = 6 (16,7%), эндокринной системы *n* = 3 (8,3%), суставов и сосудов *n* = 1 (2,8%). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена 9 пациентам: с дефицитом GATA2 (*n* = 4) и по 1 случаю с Х-ЛПС, ХГБ, ТВН, СГЛГ и дефектом SAMD9.

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

Габеева Н.Г.[1], Королева Д.А.[1,2], Смольянинова А.К.[1], Бадмажапова Д.С.[1], Иевлева А.А.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Обухова Т.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

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

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

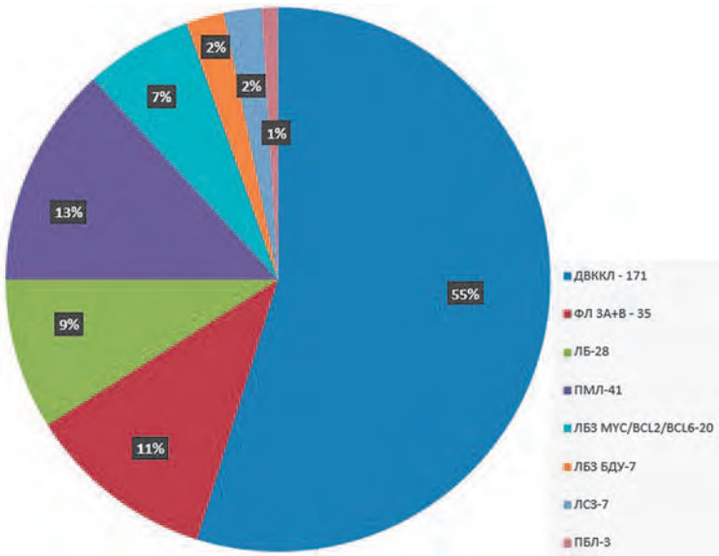


Рис. 1. Распределение первичных больных АВЛ по нозологиям

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

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

Материалы и методы. С 2015 по 2025 г. в отделении получили лечение 435 больных АВЛ. В анализ включены 312 первичных больных АВЛ (исключены первичная ДВККЛ ЦНС и поступившие в рецидиве АВЛ). Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 171 (54,8%), ПМЛ — 41 (13%), фолликулярная лимфома 3А+В (ФЛ3А+В) — 35 (11,2%), лимфома Беркитта (ЛБ) — 28 (9%), В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой MYC/BCL2/BCL6 (ЛВЗ MYC/BCL2/BCL6) — 20 (6,5%), ЛВЗ без дополнительного уточнения (ЛВЗ БДУ) — 7 (2,3%), лимфома серой зоны (ЛСЗ) — 7 (2,3%), плазмобластная лимфома (ПБЛ) — 3 (0,9%) (рис. 1; таблица). Среди ДВККЛ non-GCB вариант составил 102/171 (59,6%), GCB — 56/171 (32,7%), неуточненный — 13/171 (7,6%). Среди ЛВЗ MYC/BCL2/BCL6 GCB вариант — 11/20 (55%), non-GCB — 9/20 (45%); ЛВЗ БДУ GCB — 6/7 (85%), неуточненный — 1/7 (15%). Сочетанная экспрессия MYC и BCL2 (DEL) — у 21 (6,7%). Экстранодальные (э/нод) АВЛ — 237/312 (76%), нодальные (нод) АВЛ — 75/312 (24%). В соответствии с принятыми в отделении ИТ получили 243/312 (78%). Из них 4 блока R-mNHL-BFM-90 — 181 (74,5%), 2 блока R-mNHL-BFM-90+R-CHOP/EPOCH/BEACOPP — 55 (22,6%), 2 блока — 4 (1,6%), 6 блоков — 3 (1,2%). ИТ в комбинации с таргетными препаратами получили 114/243 (47%) больных. Лечение по программам неинтенсивной терапии (неИТ) R-CHOP/R-EPOCH/HMA+/-Targ получили 69/312 (22%).

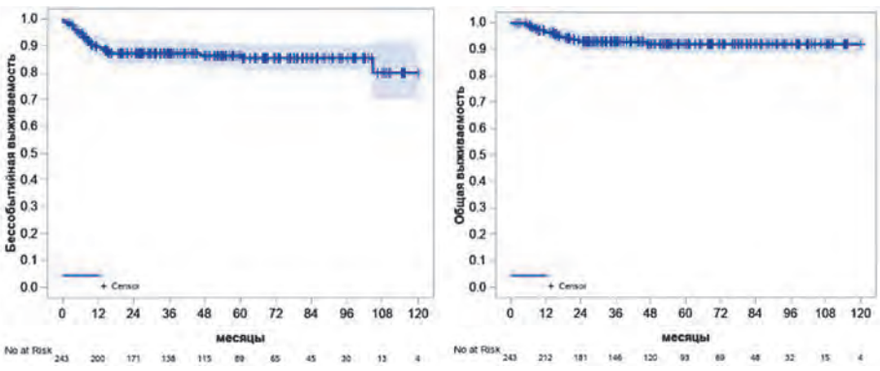


Рис. 2. 5-летняя БСВ и ОВ в группе больных АВЛ на ИТ

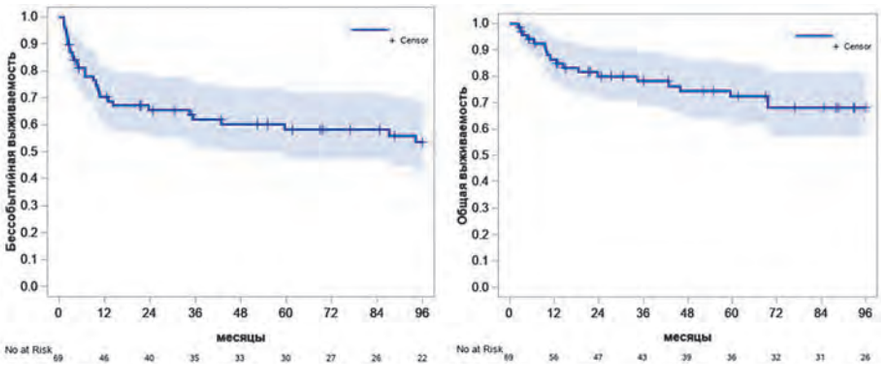


Рис. 3. 5-летняя БСВ и ОВ в группе больных АВЛ на неИТ

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

Заключение. Анализ 10-летнего опыта применения R-mNHL-BFM-90 впервые продемонстрировал возможность деэскалации терапии без потери эффективности в результате сокращения количества курсов и применения гибридных программ. Впервые была показана возможность интеграции моно- и политаргетной терапии в метотрексат-содержащую программу ХТ. Получен первый опыт, демонстрирующий, что стратегия максимально раннего применения CAR-T клеточной терапии после ИТ может стать перспективным направлением в лечении АВЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Таблица. Характеристика больных АВЛ по нозологиям

	ДВККЛ, *n* (%)	ПМЛ, *n* (%)	ФЛ 3А+В, *n* (%)	ЛБ, *n* (%)	ЛВЗ MYC/BCL2/BCL,6 *n* (%)	ЛВЗ БДУ, *n* (%)	ЛСЗ, *n* (%)	ПБЛ, *n* (%)
Всего 312 б-х	171 (54,8)	41 (13)	35 (11,2)	28 (9)	20 (6,5)	7 (2,3)	7 (2,3)	3 (0,9)
Мед. возраста	63	32	53	26	58	60	30	60
М/Ж	98/73	13/28	11/25	20/8	10/10	3/4	3/4	2/1
ЛДГ>2N	89 (52)	3 (7)	5 (14)	20(71)	9 (45)	3(43)	1(14)	1(33)
ИГХ варианты								
non-GCB	102 (59,6)				9 (45)	–		
GCB	56 (32,7)				11 (55)	6 (85)		
неуточненный	13 (7,7)				–	1 (15)		
mutTP53	19/75 (25)	2/18 (11)	1/20 (5)	12/23 (52)	2/17 (12)	2/5 (40)	1/1 (100)	1/3 (33)

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

РОЛЬ ИНФОРМИРОВАНИЯ ДОНОРОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ И РЕГУЛЯРНОСТИ ДОНАЦИЙ

ФГБУ «РосНИИ ГТ ФМБА России»

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

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

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

Опросник включал:

• оценку субъективных ощущений (усталость, головокружение, удовлетворенность);

• шкалу качества жизни (SF-12);

• вопросы о процедуре информированного согласия и мотивации. Сбор данных осуществлялся во время отдыха после донации.

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

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

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

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

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

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

Цель работы. Дать клиническую характеристику пациентов с генетически подтвержденным синдромом Роджерса и доказать роль эффекта основателя в повышенной частоте встречаемости данного заболевания на территории России.

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

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

слуха). У 9 пациентов при физикальном осмотре была выявлена классическая триада симптомов; у 1 пациента в возрасте 1 года не отмечалось снижения слуха на момент наблюдения. У 4 пациентов также были диагностированы дополнительные проявления синдрома Роджерса — кардиомиопатия (у одного из них в сочетании с ангиопатией сетчатки). По результатам полногеномного секвенирования у 8 из 10 пациентов выявлена патогенная гомозиготная мутация c.1223+1G>A в каноническом сайте сплайсинга гена *SLC19A2*. Анализ семейного анамнеза показал, что все пациенты с данной мутацией происходят из Республики Ингушетия. Анализ носительства мутации SLC19A2 c.1223+1G>A среди «условно здоровых» ингушей показал частоту носительства 2,9% (1:35). В совокупности полученные данные позволили объяснить повышенную частоту встречаемости TRMA в этом регионе эффектом основателя.

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

ВЫЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АНТИ-М АНТИТЕЛ

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

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

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

Материалы и методы. В отделении трансфузиологии ГБУЗ «ГКБ имени М.П. Кончаловского ДЗМ» было проведено стандартное серологическое типирование 30 596 образцов крови доноров и пациентов в период с 01.01.2025 по 30.09.2025. Для проведения иммуногематологических исследований были использованы две технологии: метод микроколоночной агглютинации в геле (Bio-Rad, США; Across, Турция) и микропланшетная технология Capture (Immucor, США). Стандартное серологическое типирование образцов крови доноров и пациентов включало: определение группы крови по системе АВО, резус-принадлежности, антигена KEL1, проведение скрининга на наличие аллоиммунных антиэритроцитарных антител и их идентификацию в случае обнаружения. Дополнительные исследования были проведены для образцов крови, в которых наблюдалось расхождение результатов прямого и обратного определения группы крови по системе АВО и установлена специфичность антител (выявлены анти-М антитела). Проводилось исследование образца крови и стандартных эритроцитов А1 и В на наличие/отсутствие антигена М с использованием ID-антигенного профиля III (Bio-Rad, США).

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

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

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

Таблица. Результаты иммуногематологических исследований 5 образцов крови пациентов

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

Двирнык В.Н.[1], Кохно А.В.[1,2], Обухова Т.Н.[1], Лукьянова И.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОМЛ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА *MECOM* – ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

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

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с перестройкой гена *MECOM* — редкое миелоидное новообразование, характеризуется реаранжировкой генов комплекса MDS1 и EVI1(MECOM), наблюдается в 1,2% случаев ОМЛ *de novo*. В соответствии с классификацией ВОЗ 2024 года наличие перестройки *MECOM* с вовлечением гена *GATA2* или других генов-партнеров у пациентов с миелоидными новообразованиями позволяет классифицировать заболевание как ОМЛ с *MECOM* при любом количестве бластных клеток в костном мозге (КМ) или периферической крови (ПК), кроме вторичных ОМЛ или бластной трансформации миелопролиферативных новообразований (МПН). В мутационном статусе мутация гена *SF3B1* отмечена в 25% случаев, которая ассоциирована с наличием кольцевых сидеробластов (КС).

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

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

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

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

Таблица. Лабораторные данные больных ОМЛ с MECOM

Показатели	N (число больных)	%
Нормальный кариотип, FISH+	2	8,3
Аномалии кариотипа, из них:	**22**	**91,7**
Всего inv(3), t(3;3)	12	54,5
в том числе изолированная inv(3), t(3;3)	6	27,3
Другие аберрации 3 хромосомы с участием MECOM	10	45,5
Аномалии MECOM в сочетании с -7	6	27,3
Аномалии MECOM в сочетании с 5q-	1	4,5
Аномалии MECOM в сочетании с +8	1	4,5
Аномалии MECOM в комплексном кариотипе	1	4,5
Периферическая кровь, n = 24:	**Me (min-max)**	
Hb, г/л	91 (47–110)	
Plt, ×10⁹/л	90 (14–1312)	
из них с Plt >450 ×10⁹/л	n = 5	20,8
L, ×10⁹/л	3,1 (1,7–65,0)	
Бласты, %	2(0-90)	
Миелограмма:	**n = 24**	
Бласты, %	9,2 (1,6–74)	
из них с бластами <5%	n = 7	29,2
Кольцевые сидеробласты ≥5%	n = 11	64,7
Трепанобиоптат костного мозга:	**n = 19**	
клеточность: нормальная	4	21,1
клеточность: повышенная	7	36,8
клеточность: сниженная	8	42,1
Окраска по Гомори:	n = 8	
фиброз стромы	6	75

Дробинина А.П.[1], Лукьянова И.А.[1], Судариков А.Б.[1], Сидорова Ю.В.[1], Северина Н.А.[1], Гальцева И.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ПЕРСИСТЕНЦИИ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ *NPM1*

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

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

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

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование «ОМЛ-21» с января 2021 по сентябрь 2025 года включено 64 пациента с ОМЛ NPM1mut. В анализ вошли пациенты, чей МОБ-статус был оценен методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в костном мозге после второго интенсивного курса (57 человек). МОБ-негативностью (МОБ(ПЦР)"-") считалось полное отсутствие копий NPM1mut. Мужчин 26, женщин 31, Me возраста 31 (19–58). У 53 пациентов при стандартном цитогенетическом исследовании был подтвержден нормальный кариотип, у 4 выявлены аномалии кариотипа, относящиеся к группе промежуточного прогноза. У 25/57 мутация *NPM1* сочеталась с мутацией *FLT3*-ITD. Проанализировано влияние на прогноз коммутации, выявленной в дебюте ОМЛ. Также проведена сравнительная оценка двух методов детекции МОБ: аллель-специфичной ПЦР и многопараметровой проточной цитофлуориметрии с одновременным определением лейкоз-ассоциированного иммунофенотипа и аномальных паттернов дифференцировки.

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

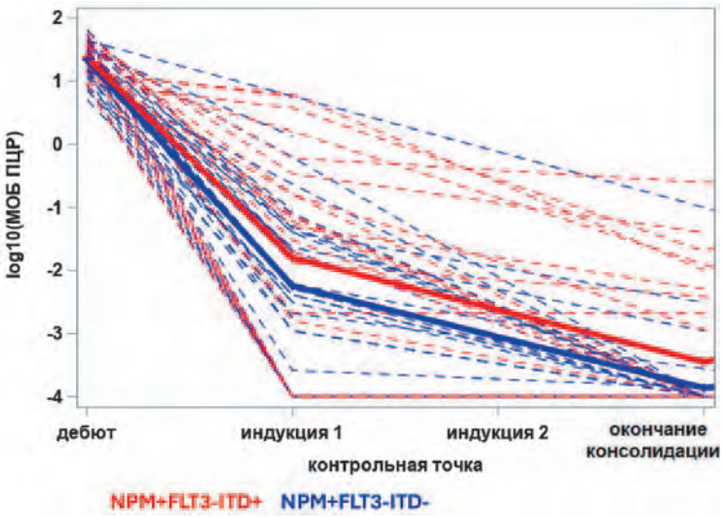


Рис. 1. Клиренс опухолевого транскрипта NPM1 в контрольные точки на протоколе «ОМЛ-21»

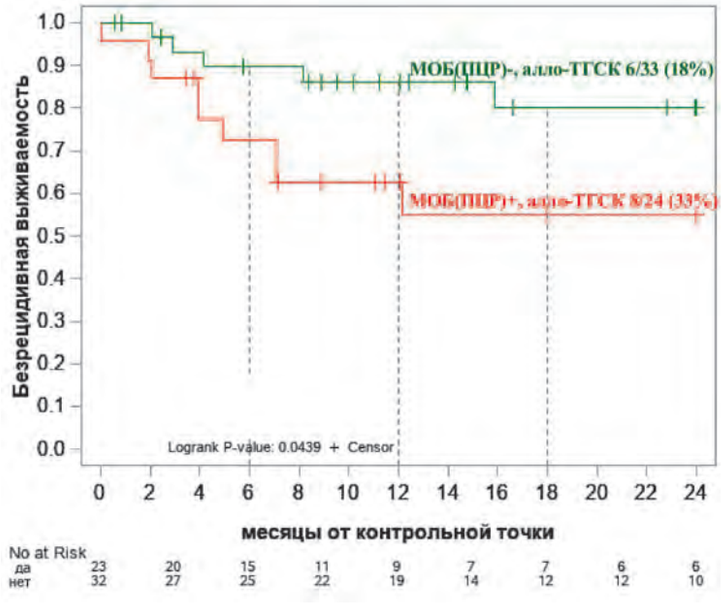


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОМЛ NPM1mut в зависимости от статуса МОБ(ПЦР) после второго курса терапии

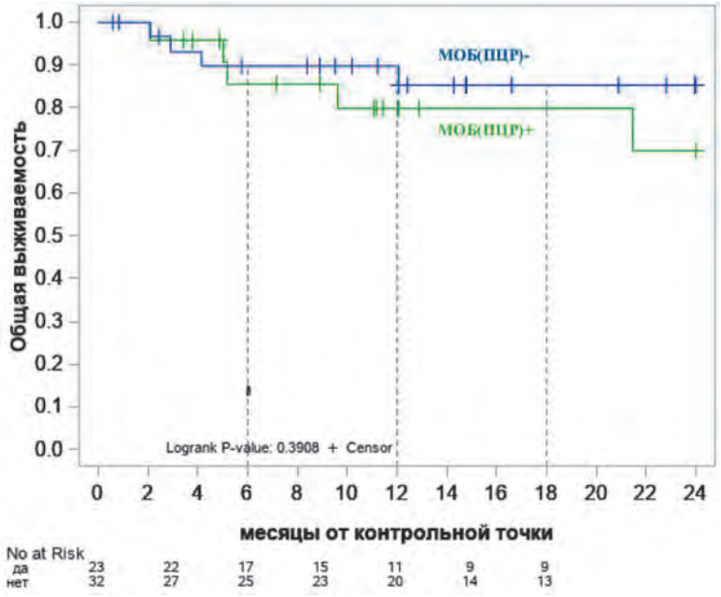


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ NPM1mut в зависимости от статуса МОБ(ПЦР) после второго курса терапии

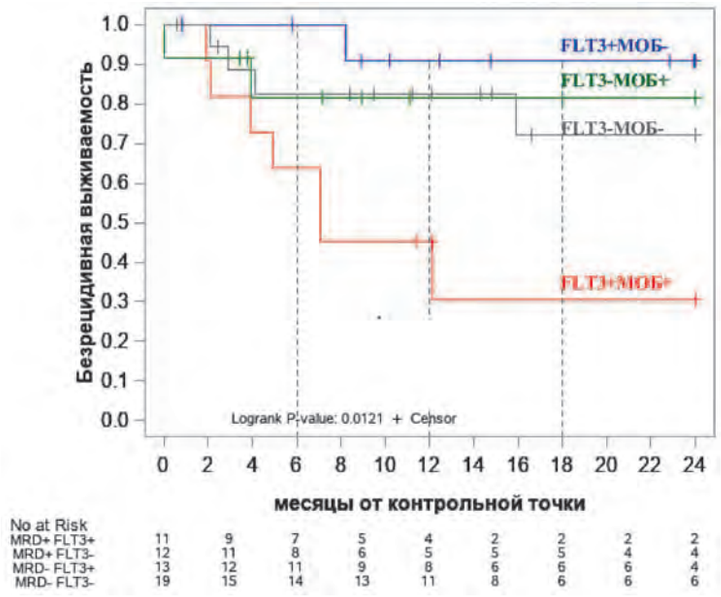
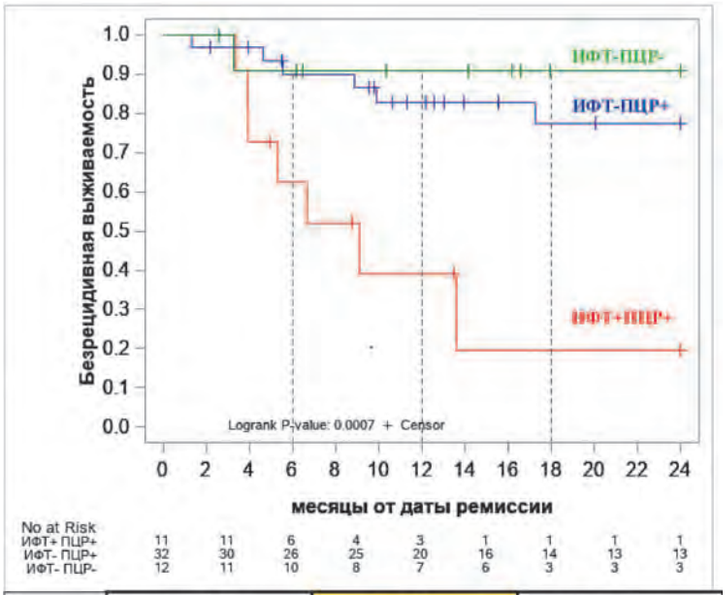


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса МОБ(ПЦР) после второго курса терапии и коммутации FLT3-ITD в дебюте

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

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



	после 1 курса		после 2 курса		после окончания консолидации	
	ИФТ(МОБ)+	ИФТ(МОБ)-	ИФТ(МОБ)+	ИФТ(МОБ)-	ИФТ(МОБ)+	ИФТ(МОБ)-
NPM1+	11/56 (20%)	32/56 (57%)	5/57 (9%)	19/57 (33%)	1/32 (3%)	5/32 (16%)
NPM1-	0 (0%)	12/56 (21%)	0 (0%)	32/57(56%)	0	27/32 (84%)

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

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

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

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

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

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

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

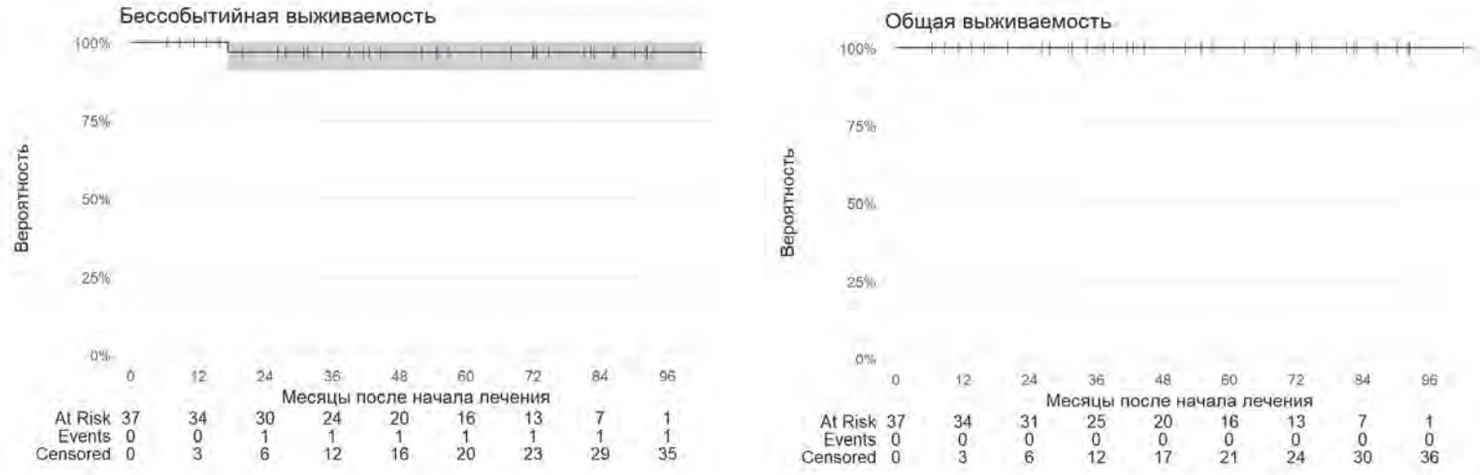


Рис. 1. Пятилетняя БСВ и ОВ больных ЛКМ из 1-й группы низкого риска (без COVID-19)

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

Результаты и обсуждение. За весь период наблюдения из 92 больных 8 (8%) умерли от COVID-19 в ПР ЛКМ. В 1-й и 2-й группах больных терапия проводилась по ротирующей схеме R-BAC№2/R-HA№2, с последующей консолидацией ауто-ТГСК и поддерживающей терапией ритуксимабом в течение 2-х лет. В 1-й группе из 41 больного в 1 случае развился молекулярный рецидив, 4 — погибли в полной ремиссии от COVID-19, живы 37 больных. Пятилетняя БСВ и ОВ в 1-й группе (без COVID-19, *n* = 37) составила 97 и 100% соответственно (рис. 1). Во 2-й группе из 31 больного в 10 случаях было констатировано Р/Р течение заболевания, 2 — погибли от COVID-19, живы 27 больных. Пятилетняя БСВ и ОВ во 2-й группе (без COVID19, *n* = 29) составили 67 и 91% соответственно (рис. 2). В 3-й группе больных на индукционном этапе применялись различные комбинации таргетных препаратов ± ХТ, алло-ТГСК (10), CAR-T (2). У 10 из 20 больных было отмечено Р/Р течение ЛКМ, 2 — погибли в ПР от COVID-19, живы в ПР — 10 больных (алло-ТГСК — 5, CAR-T — 2, ХТ ± таргеты — 3). Пятилетняя БСВ и ОВ составили 35 и 46% соответственно (рис. 3). В общей группе 92 больных ЛКМ 5-л БСВ и ОВ составили 68 и 77% соответственно (рис. 4).

Заключение. В зависимости от наличия ФНП было сформировано 3 группы больных ЛКМ. Для больных без ФНП разработанный

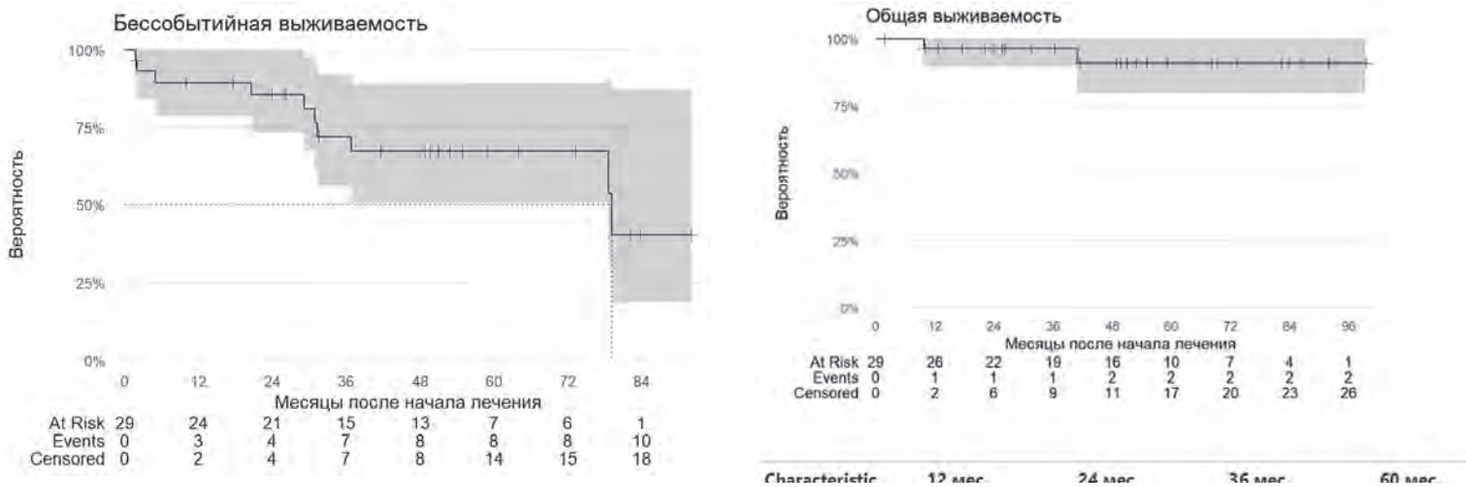


Рис. 2. Пятилетняя БСВ и ОВ больных ЛКМ из 2-й группы промежуточного риска (без COVID-19)

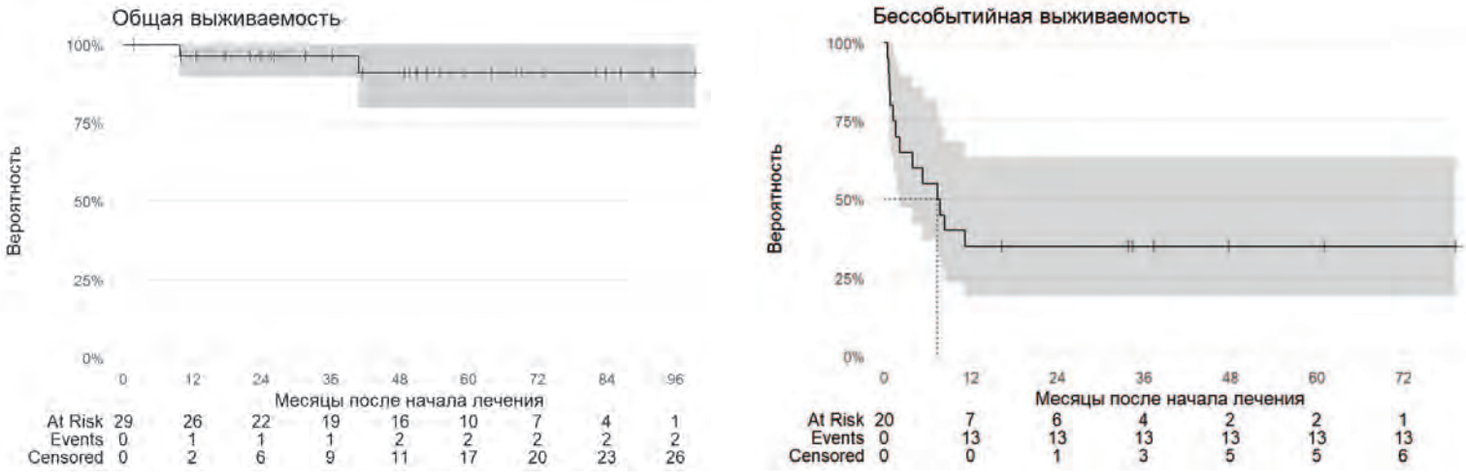


Рис. 3. Пятилетняя БСВ и ОВ больных ЛКМ из 3-й группы высокого риска

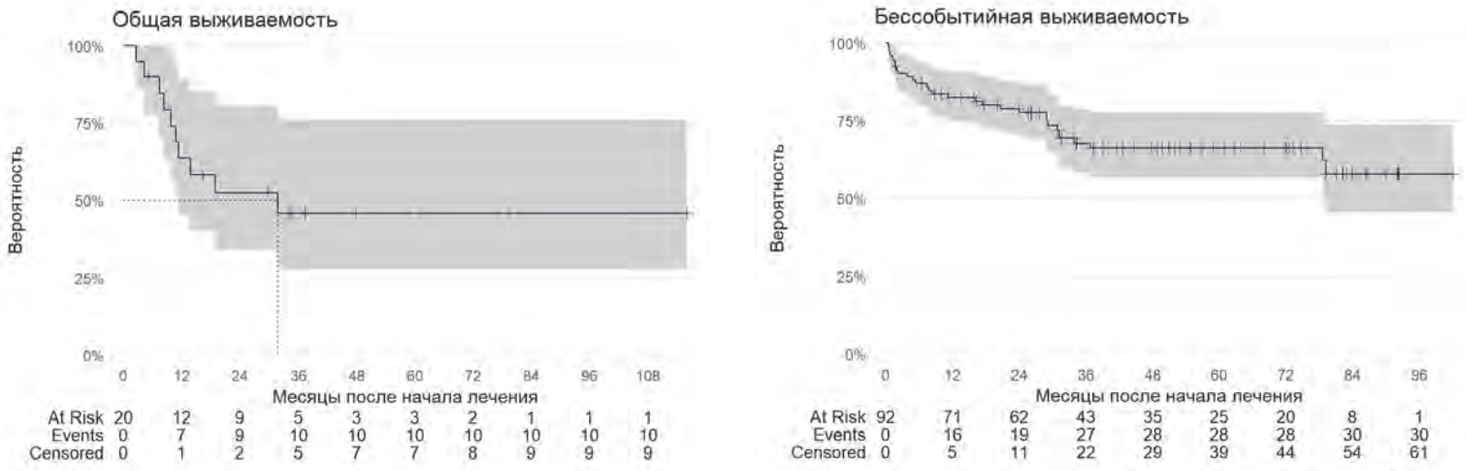


Рис. 4. Пятилетняя БСВ и ОВ в общей группе больных ЛКМ

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

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

Результаты и обсуждение. Идентифицировать характер перестройки гена *KMT2A* удалось в 898 образцах из 942 (95,3%). Было выявлено 42 прямых *KMT2A*-химерных гена (894 случая), 2 случая с прямой перестройкой с некодирующей ДНК и 2 случая с только обратной перестройкой. Наиболее частыми генами-партнерами явились *MLLT3* (n = 279, 29,2%), *AFF1* (n = 198, 20,7%), *MLLT10* (n = 146, 15,3%) и *MLLT1* (n = 117, 12,2%), причем *MLLT3* и *MLLT10* преобладали про ОМЛ, а *AFF1* и *MLLT1* — при ОЛЛ. Гены-партнеры *AFDN, MLLT1, SEPTIN6* были практически эксклюзивными для пациентов старше 1 года, *MLLT11* — напротив, для пациентов первого года жизни. В ходе исследования были выявлены новые гены-партнеры *KMT2A* — *MARK2, PELP1, DDX10, SORBS1, MRTFB*. Идентифицировать локализацию точки разрыва гена *KMT2A* удалось в 840 образцах из 898 (93,5%). В 781 случае она приходилась на главный кластер точек разрыва (интроны 8–12, 95,7%); чаще всего были вовлечены интроны 9 (n = 336, 39,2%), 10 (n = 229, 26,7%) и 11 (n = 222, 25,8%). При этом *AFF1* и *MLLT1* были ассоциированы с интроном 11 (58 из 144, 36 из 102), *MLLT3* и *MLLT10* — с интроном 9 (99 из 244, 62 из 133). Точки разрыва в минорном кластере (интроны 21–23) были ассоциированы с *AFDN* (n = 5) и *USP2* (n = 8). Полностью структуру перестроек *KMT2A* описали у 425 образцов методом WGS. Перестройки были

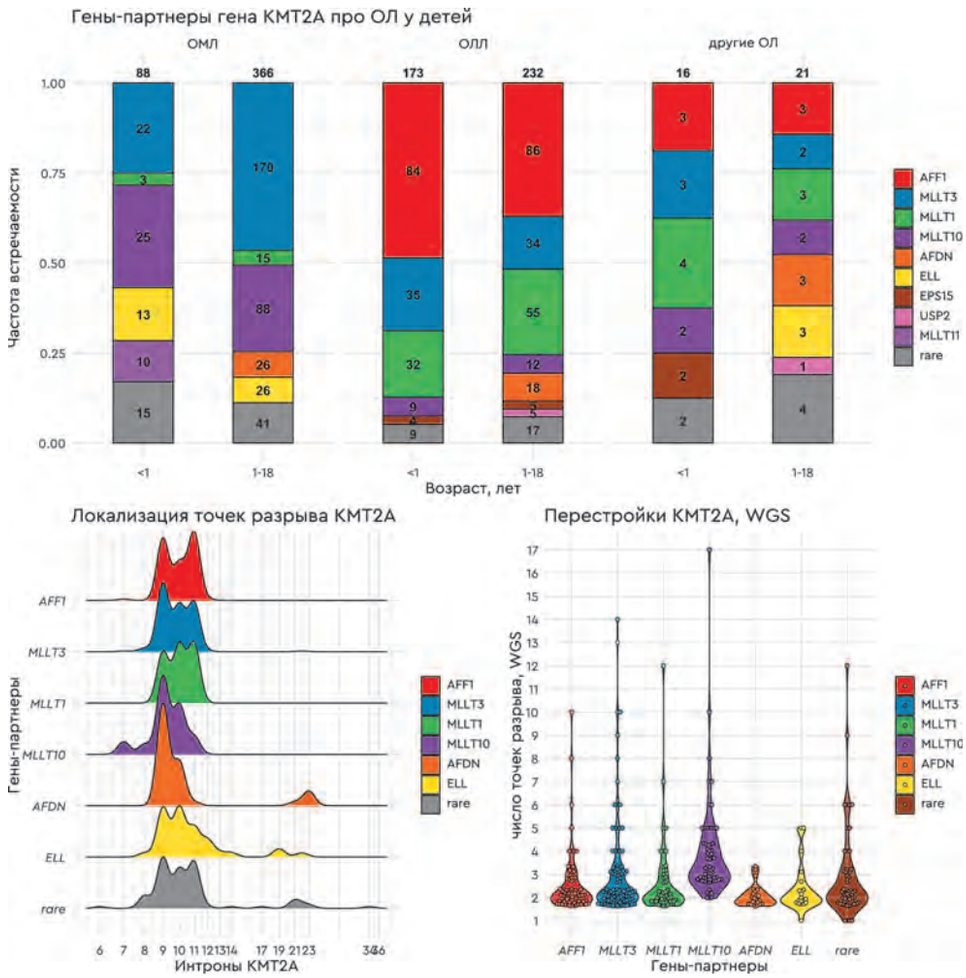


Рис. Молекулярно-генетическая характеристика ОЛ детского возраста с перестройками гена KMT2A

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

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

Зозуля Н.И.[1,2], Суренков А.А.[1], Двирнык В.Н.[1]

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

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

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

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

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

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

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

Таблица. Характеристика пациентов

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

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

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ КРИПТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК BCL11B В ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. Пациенты с острыми лейкозами, проходивших диагностику в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, включались в исследование при наличии доказательств структурных изменений региона 14q32/BCL11B, выявленных методом ПГС и/или FISH с ДНК-зондом на разрыв BCL11B. Всего было проанализировано 38 образцов от 35 пациентов, включая три пары инициальный образец-рецидив. ПГС-библиотеки готовили и секвенировали на платформе DNBSEQ-T7 (150x2), с медианным покрытием 100x и 98,7% генома. Выравнивание проводили на GRCh38 с помощью BWA; структурные варианты выявляли алгоритмом MANTA, просматривали в IGV и подтверждали FISH.

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

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

Заключение. Надежное выявление перестроек BCL11B возможно с помощью ПГС; в рамках рутинной диагностики для обнаружения криптических и дистальных некодирующих событий требуется расширение панели FISH-зондов.

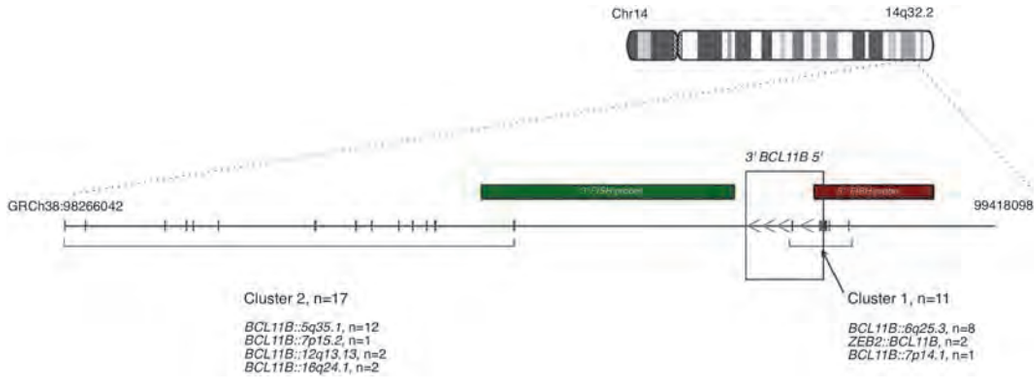


Рис. Спектр разрывов региона 14q32.2/BCL11B. FISH зонд на разрыв BCL11B (Empire Genomics, USA)

Калмыкова О.С.

АЛЛОИММУНИЗАЦИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСФУЗИЯХ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

Результаты и обсуждение. За последние 5 лет в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было проведено около 30 тысяч трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. 85% всех предтрансфузионных совмещений проводилось в условиях иммуногематологической лаборатории, что позволило полностью исключить риски острых гемолитических посттрансфузионных реакций и осложнений. Анализ специфичности нерегулярных антиэритроцитарных аллоантител, поступающих в Центр, отражает общие тенденции в России в целом и характеризуется увеличением доли аллоиммунизированных гематологических больных по системам: Кидд, Даффи, MNS, при сохранении относительно высокого индекса аллоиммунизации гематологических больных в последние годы и за счет аллоантител анти-Резус и анти-Келл (рисунок). При этом индекс аллоиммунизации у гематологических больных за 5 лет снизился вдвое, но в последние три года удерживается около значения 1. Для формирования «ходячего банка крови» (WBB — Walking Blood Bank) редких групп крови проведено широкое фенотипирование 300 кадровых доноров по системам: Кидд, Даффи, MNS, Лютеран, Левис, P1. Эти доноры привлекаются к донации «по требованию». Показано, что генотипирование с помощью секвенирования ДНК доноров по Сэнгеру имеет большое значение для уточнения AB0 и резус принадлежности, а также при химеризме у реципиента. Генотипирование также может быть использовано для определения полиморфизма по системам: Кидд, Даффи, MNS, и в наших исследованиях соответствие между серологическим фенотипированием и генотипированием по этим системам составляло 100%.

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

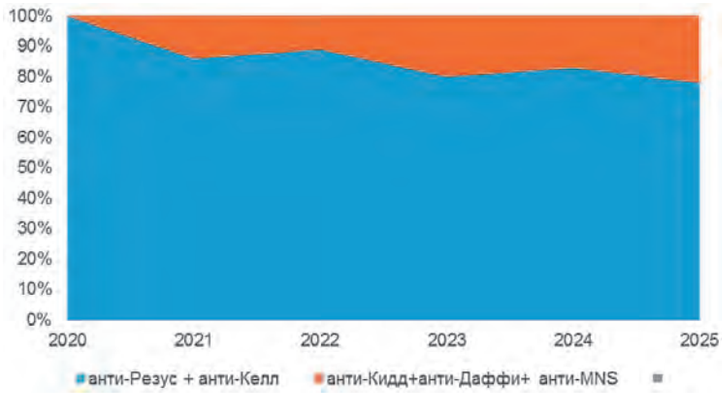


Рис. Специфичность антиэритроцитарных аллоантител, выявленных у гематологических больных

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

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

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

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

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

Материалы и методы. Выполнен когортный анализ данных из автоматизированной информационной системы трансфузиологии (АИСТ). Проанализированы данные по уникальным донорам с разбивкой по полу и шести возрастным группам: 18–25, 26–30, 31–35, 36–45, 46–55, 56–99 лет. В качестве показателя лояльности использована доля повторных доноров. Статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами оценивалась с помощью парного *t*-критерия Стьюдента ($p < 0,05$). Обработка и визуализация данных выполнены в Microsoft Excel.

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

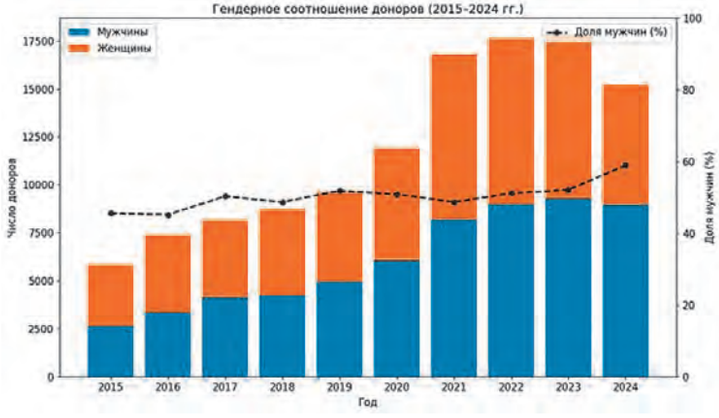


Рис. 2. Гендерное соотношение доноров (2014–2024 гг.)

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

Анализ по полу показал:

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

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

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

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

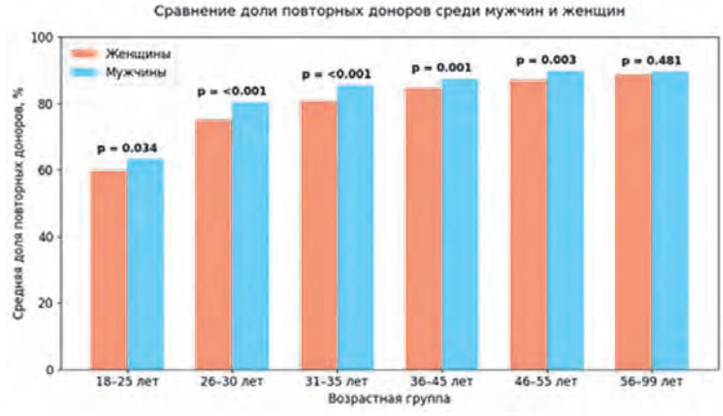


Рис. 3. Статистический анализ доли повторных доноров среди мужчин и женщин (средние значения за 10 лет)

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

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

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

Введение. Приблизительно 10–40% пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) оказываются рефрактерными к терапии. Единственной потенциальной возможностью излечения у таких пациентов является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), однако алло-ТГСК у пациентов вне ремиссии ОМЛ при использовании типовых подходов неэффективна. Возможным решением проблемы представляется разработка новых подходов к алло-ТГСК.

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

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

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

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

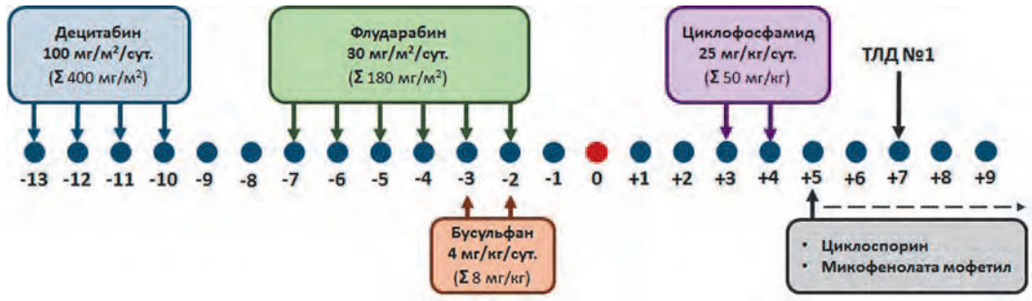


Рис. 1. Схема протокола (кондиционирование «MegaDAC+Flu180+Bu8», профилактика РТПХ «PT-Cy25+CSA+MMF» и профилактика развития рецидива ТЛД)

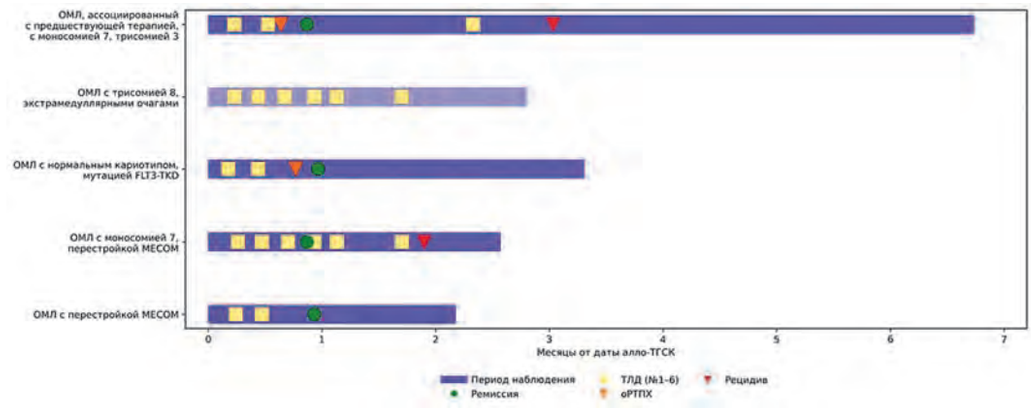


Рис. 2. Результаты алло-ТГСК

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

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

ФГБУ «РосРНИИГТ ФМБА России»

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

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

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

Результаты и обсуждение. Мутации в генах эпигенетической регуляции (ГЭР) (метилирование DNMT3A/TET2/IDH1/IDH2; хроматин ASXL1/EZH2/PHF6/EP300/SUZ12/ATRX/CREBBP) встречались с различной частотой: ЭТ — 17,3%, ИП — 22,4%, ПМФ — 40,0% (χ^2 = 10,1; p = 0,006). Мутации в ГЭР ассоциировались с более старшим возрастом при ЭТ (47 vs 71, p = 0,007) и ИП (50 vs 62, p = 0,005), но не при ПМФ (56 vs 56,5 года, p = 0,31). При этом мутации в ГЭР ухудшали выживаемость только при ПМФ (ОВ p = 0,0013; БПВ p = 0,013). Во всех когортах мутации в ГЭР ассоциировались с большей мутационной нагрузкой (p < 0,001). Это указывает на то, что клоны с мутациями ГЭР характеризуются более сложным генетическим профилем и накоплением дополнительных патогенных изменений. Наличие мутаций в ГЭР ассоциировалось с изменениями в показателях крови у пациентов с ПМФ и ЭТ. При ПМФ мутации ГЭР ассоциировались со снижением Hb (90 vs 104 г/л; p = 0,015) и PLT (269 vs 665×10^9/л; p = 0,003); была отмечена тенденция к снижению RBC (p = 0,052). У пациентов с ЭТ уровень Hb был ниже у пациентов с эпигенетическими мутациями (109 vs 138 г/л; p = 0,040), снижены RBC (p = 0,049) и Hct (p = 0,041). При ПМФ спленомегалия встречалась чаще при мутациях в ГЭР (75,0% vs 32,6%; p = 0,0004), при ИП и ЭТ связи с органомегалией обнаружено не было.

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

Наиболее значимое клиническое влияние отмечено при ПМФ, где мутации в генах эпигенетической регуляции ассоциировались с анемией, тромбоцитопенией, высокой частотой спленомегалии и достоверным ухудшением общей и беспрогрессивной выживаемости. Полученные данные подчеркивают ключевую роль эпигенетических нарушений в формировании биологической сложности и неблагоприятного течения МПН и демонстрируют необходимость их учета при молекулярной стратификации пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

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

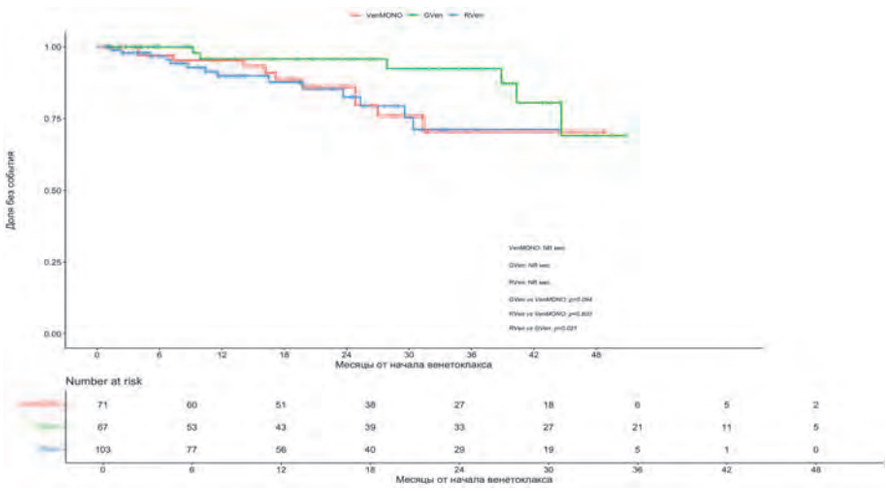


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость

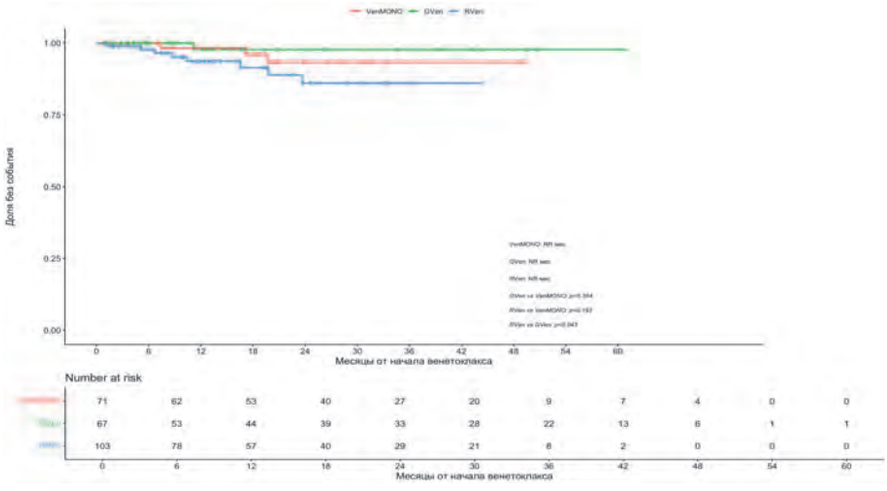


Рис. 2. Общая выживаемость

Таблица. Характеристика пациентов

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

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

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

Результаты и обсуждение. В исследуемую группу вошли 17 пациентов у которых было найдено 24 варианта. В структуре выборки преобладал CDA II типа (n = 11), реже встречались CDA I (n = 3), CDA III (n = 2) и XLTDA (n = 1). Медиана возраста составила 14 лет (7–53 года). Выявленные мутации затрагивали в большей степени экзоны и в меньшей — интроны. Распределение по зиготности было следующим: CDA I — все компаунд-гетерозиготы; CDA II — 6 гомозигот и 5 компаунд-гетерозигот; CDA III — 2 гетерозиготы; XLTDA — 1 гомозигота. По классификации ACMG 76% (n = 19) вариантов были расценены как патогенные и вероятно патогенные, 14% (n = 6) — как варианты с неясной значимостью. Идентифицировано 9 новых вариантов: в гене *CDAN1* c.1738A>G (p.S580G), c.2263-2A>G (акцепторный сайт), c.2135A>G (p.Y712C); в гене *SEC23B* c.279+5G>A (донорный сайт), c.962A>G (p.D321G), c.1123A>G (p.M375V), c.1860G>C (p.M620I); в гене *KIF23* c.59C>T (p.T20M), c.601G>C (p.V201L). Шесть из них являлись миссенс-заменами, а три были связаны с нарушениями сплайсинга. В подгруппе с новыми мутациями медиана Hb составила 84 г/л (66–109), MCV 87 фл (67–106), ретикулоцитов 3,9% (1,3–5,9), билирубина 40 мкмоль/л (30,4–45); по степени тяжести анемии: легкая — 3, средней тяжести — 4, тяжелая — 2; трансфузионная зависимость — у 3 из 9 пациентов. По данным компьютерного моделирования вновь выявленные варианты локализовались в функционально значимых областях генов, включая сайты сплайсинга и потенциально критические домены белков, что гипотетически может объяснять наблюдаемые клинико-лабораторные проявления у проанализированных пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Всего было изучено 333 штамма *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, из них 229 (68,8%) имели сериновые карбапенемазы (OXA-48 или KPC), а 31,2% — металлокарбапенемазы (группы NDM в моновариантe или в сочетании с сериновыми). Все исследуемые карбапенемазопродуцирующие *K. pneumoniae* были чувствительными к азтреонаму/авибактаму и имели низкие значения МПК90 (0,0075 мкг/мл) как для носителей генов сериновых, так и генов металлокарбапенемаз (таблица). Цефтазидим/авибактам проявлял высокую активность *in vitro* против продуцентов сериновых карбапенемаз, только 2 (0,9%) штамма были резистентными и выделены в 2024 г. Оба этих штамма имели сочетание групп карбапенемаз (OXA-48 и KPC), высокие значения МПК цефтазидима/авибактама (64 и >128 мкг/мл). К колистину были резистентными 14,1% штаммов с сопоставимой частотой против сериновых карбапенемаз и металлокарбапенемаз. Резистентность к другим антибиотикам была высокой, включая антипсевдомонадные карбапенемы. К тигециклину нет критериев чувствительности, в то же время МПК90 тигециклина были невысокими, особенно для продуцентов металлокарбапенемаз (0,5 мкг/мл).

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

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

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

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

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

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

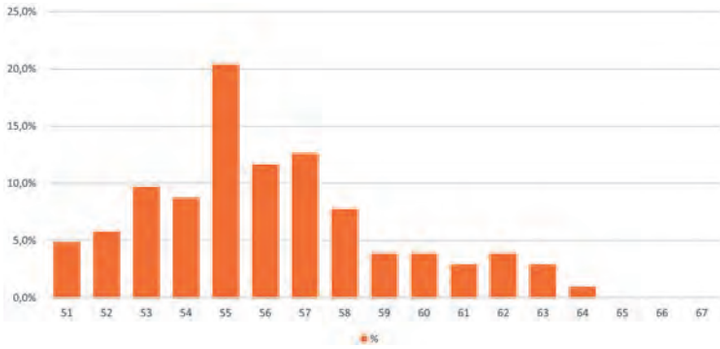


Рис. 1. Модальное число хромосом при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей

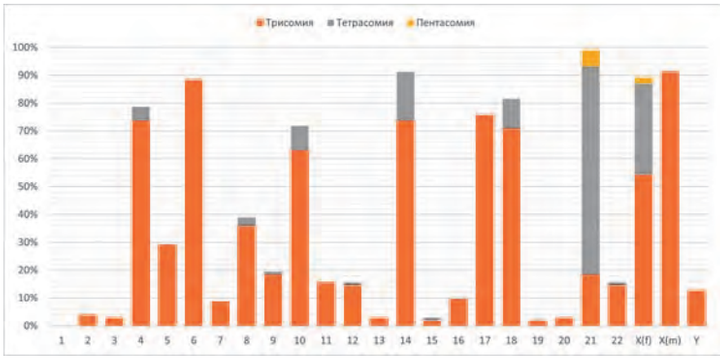


Рис. 2. Частота увеличения числа отдельных хромосом при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей. X(f) — увеличение копийности Х-хромосомы у девочек, X(m) — у мальчиков. «Трисомия» и «Тетрасомия» X(m) и Y соответствует одной и двум дополнительным копиям соответственно

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

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

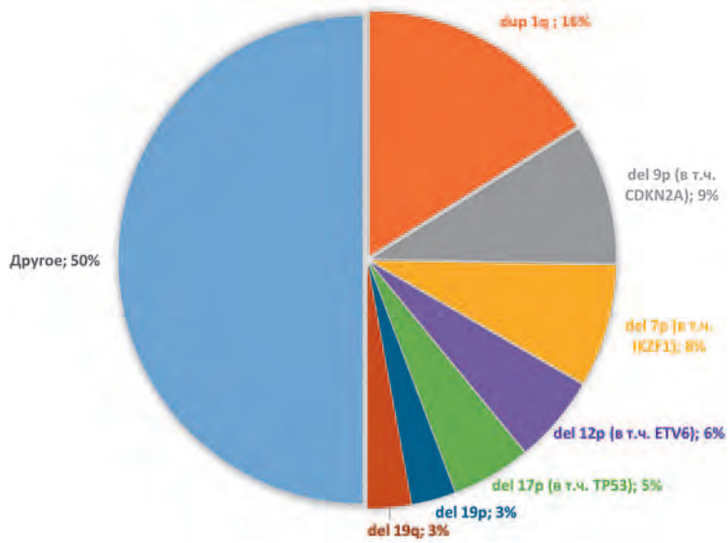


Рис. 3. Частота дополнительных изменений числа копий участков хромосом при ВП-ОЛЛ с высокой гипердиплоидией у детей

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

ДЕФИЦИТ ПИРУВАТКИНАЗЫ: ВКЛАД РЕТИКУЛОЦИТОЗА И ТРАНСФУЗИЙ В ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА

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

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

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

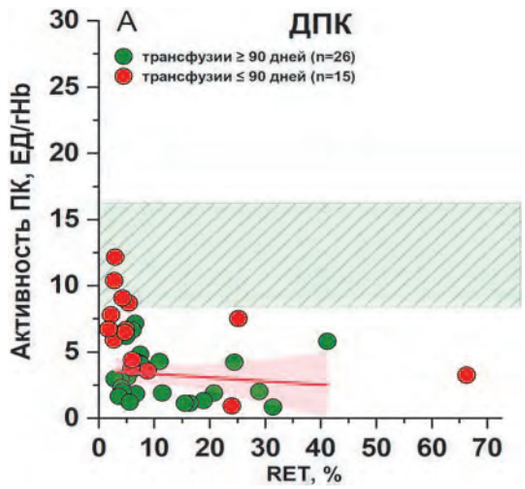


Рис. 1. Зависимость активности пируваткиназы от содержания ретикулоцитов в крови у пациентов с дефицитом ПК (ДПК) (n = 41)

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

Результаты и обсуждение. Мы подтвердили отсутствие корреляции между количеством ретикулоцитов в крови и общей активностью ПК у пациентов с генетически подтвержденным ДПК (рис. 1). Определив удельную активность ПК в ретикулоцитах пациентов и доноров, мы показали причину отсутствия корреляции между количеством ретикулоцитов в крови и общей активностью ПК у пациентов с генетически подтвержденным ДПК. Активность ПК в 23 раза снижена в ретикулоцитах пациентов с ДПК по сравнению со здоровыми донорами (рис. 2 A, B). Более того, у здоровых доноров разница в активности ПК между ретикулоцитами и зрелыми эритроцитами более выражена, чем у пациентов с ДПК. Далее мы продемонстрировали, что даже через месяц после переливания эритроцитов активность ПК может быть ложно нормальной (рис. 3). Медиана активности ПК у пациентов, не получавших трансфузии донорской эритроцитарной массы, примерно в два раза ниже, чем у тех, кто недавно перенес трансфузию. Общая активность ПК после переливания может увеличиваться от 2 до 10 раз, что приводит к ложно-нормальным значениям ПК. В таком случае дефицит ПК можно диагностировать, определяя удельную активность ПК в ретикулоцитах: уже через несколько дней после трансфузии в крови пациента присутствуют только собственные ретикулоциты в отличие от эритроцитов.

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

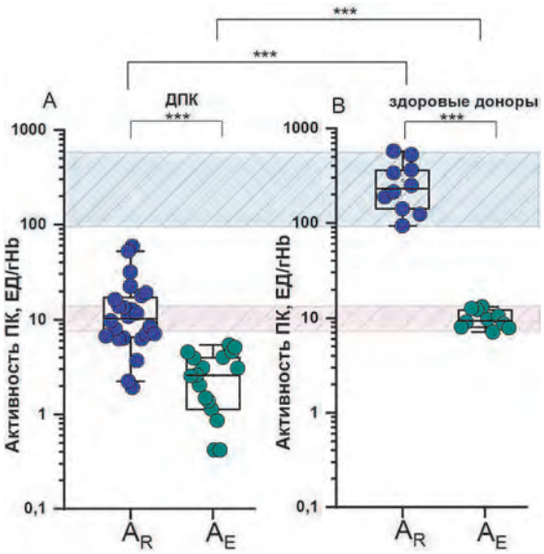


Рис. 2. Активность ПК в ретикулоцитах (AR) и эритроцитах (AE) у пациентов и здоровых доноров. AR — фиолетовые точки, AE — зеленые точки. A — дефицит пируваткиназы (PKD), *n* = 24 и *n* = 18 для AR и AE соответственно; B — здоровые доноры, *n* = 10 для AR и AE. Box-plot: диапазон — 25–75-й процентиль,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

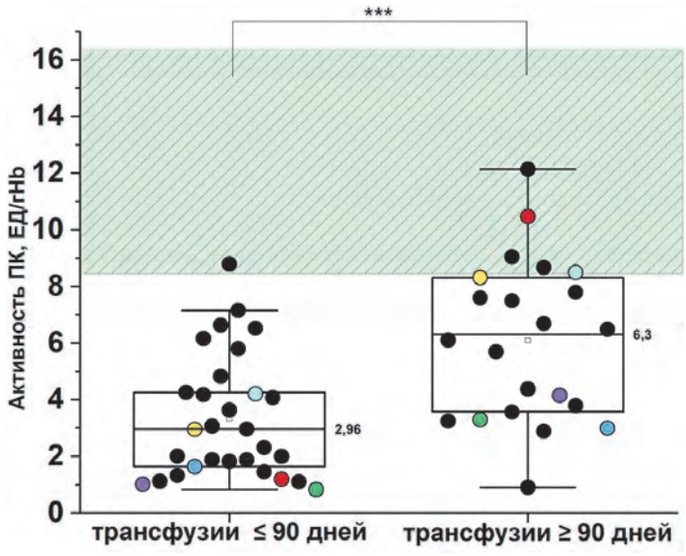


Рис. 3. Активность пируваткиназы (ПК) у пациентов с дефицитом ПК без недавних трансфузий (слева) (*n* = 29) и с недавними трансфузиями (справа) эритроцитарной массы (*n* = 22). Одни и те же пациенты без недавних трансфузий и с ними обозначены точками одинакового цвета. Box-plot: диапазон — 25–75-й процентиль,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

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

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

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

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

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

Материалы и методы. Проанализированы приказы Минздрава Свердловской области, ГАУЗ СО «СОКБ № 1» регулирующие оказание медицинской помощи по профилю «гематология» и организацию работы ОГЦ.

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

государственным медицинским университетом и организация учебного процесса в ординатуре по специальности «гематология» на базе подразделений ОГЦ позволяет удовлетворить потребности медицинских учреждений области в гематологах. Объемы медицинской помощи (консультации, госпитализации, количество ТКМ, МГИ, КТ и другие исследования) формируются с учетом запросов ОГЦ и созданных на базе 6 медицинских учреждений области гематологических отделений и коек, где пациенты гематологического профиля продолжают лечение, назначенное и начатое в ОГЦ. Консилиумы ОГЦ формируют диспансерные и прецизионные группы пациентов для базового лечения, используя определенные на этапе диагностики биомаркеры заболевания. В 2024 году организован отдел сопровождения и мониторинга гематологической службы Свердловской области, ставший важным инструментом организационно-методической работы ОГЦ.

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

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

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

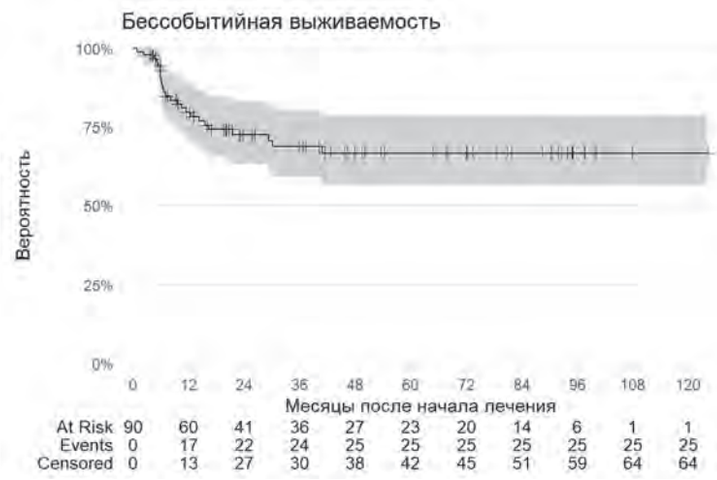
[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. В период с 2015 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было проведено лечение 90 больных ПЛЦНС («CNS-2015» *n* = 29, «CNS-2021» *n* = 39 и «CNS-2025» *n* = 22) (таблица). Средний возраст = 51 (18–75) лет, из них 24 (27%) ≥60 лет, 5 (5%) ≥ 70 лет. Соотношение м:ж = 50 (55%):40 (45%). Соматический статус по шкале ECOG у 43 (48%) ≥1 балла. У 57 (63%) и 33 (37%) было выявлено солитарное и мультифокальное поражение, соответственно из них у 48 (53%) — с вовлечением глубоких структур. Вовлечение задней камеры глаза и нейролейкемия были диагностированы у 11 (12%) и 27/69 (39%) соответственно. Распределение по группам риска по шкале IELSG: группа низкого риска — 21 (23%), группа промежуточного риска — 52 (58%), группа высокого риска — 17 (19%). Мутации в гене *MYD88* были выявлены у 37 (63%) из 59 обследованных больных. В 7 (7%) случаях диагноз был установлен методом безбиопсийной диагностики по обнаружению мутации в гене *MYD88* в ликворе.

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



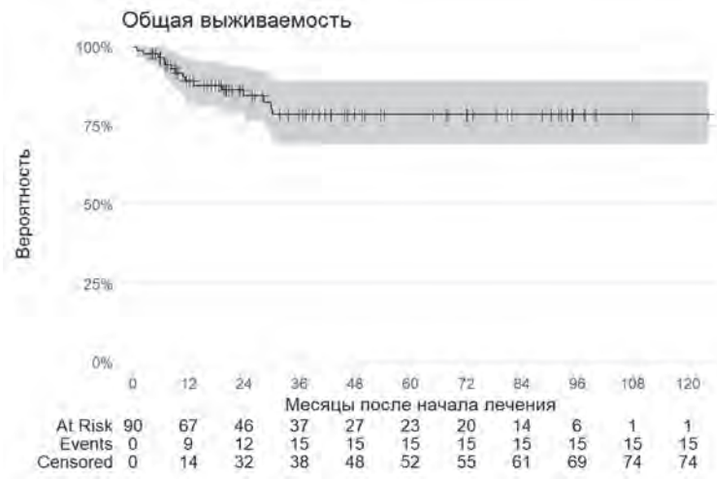
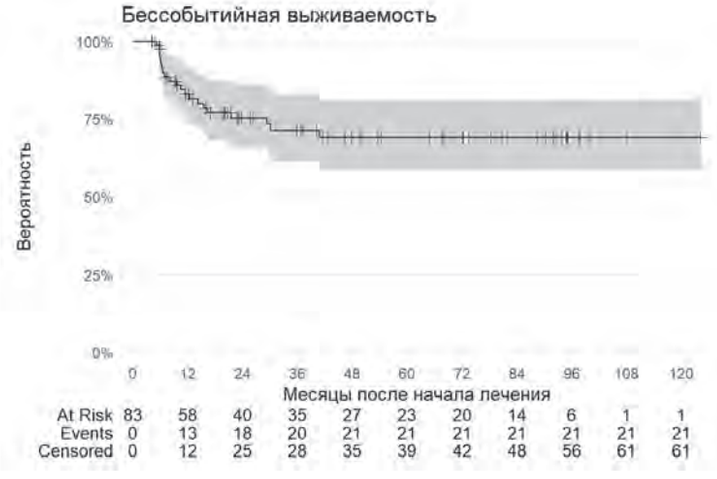


Рис. 1. Пятилетняя БСВ и ОВ в общей группе 90 больных ПЛЦНС



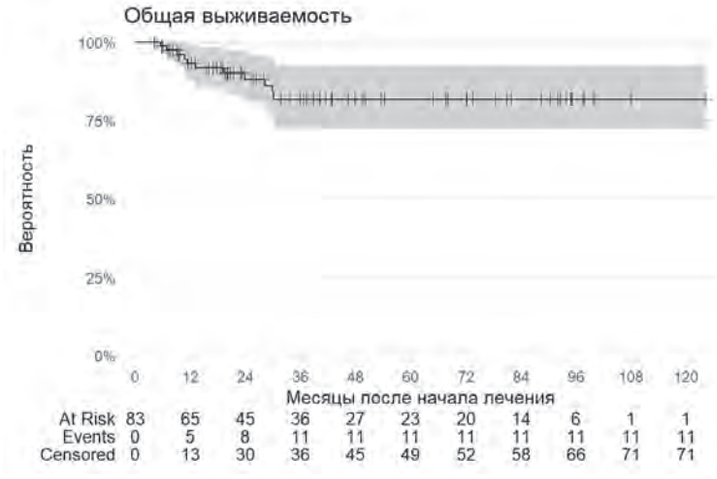


Рис. 2. Пятилетняя БСВ и ОВ в группе больных с ауто-ТГСК

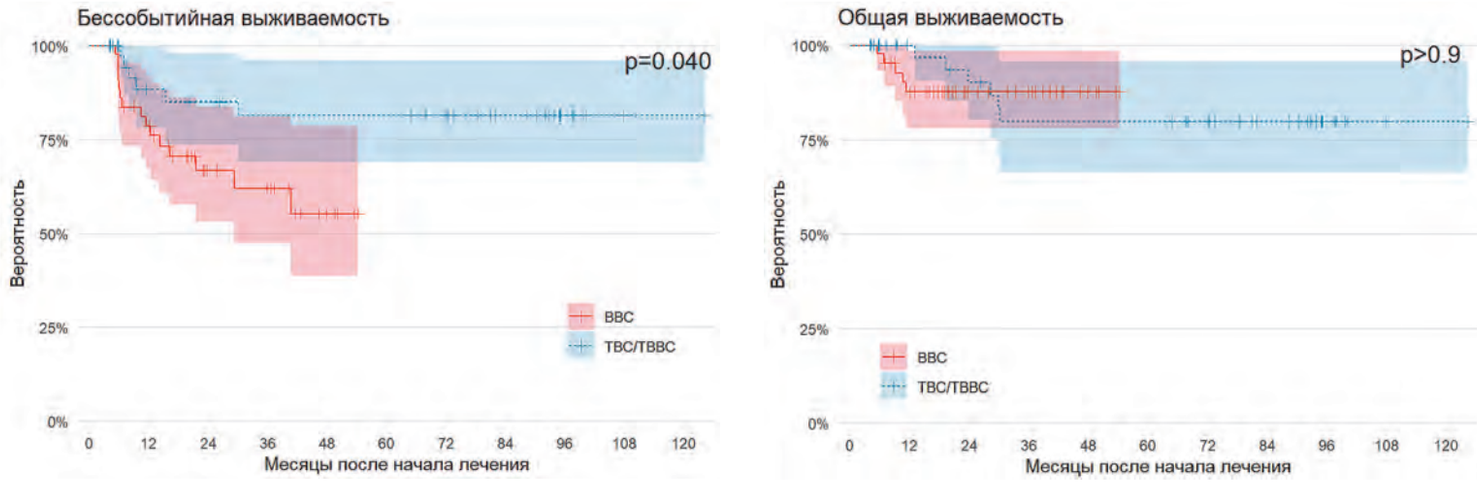


Рис. 3. Пятилетняя БСВ и ОВ в группах больных с режимом кондиционирования ВВС/ТВС

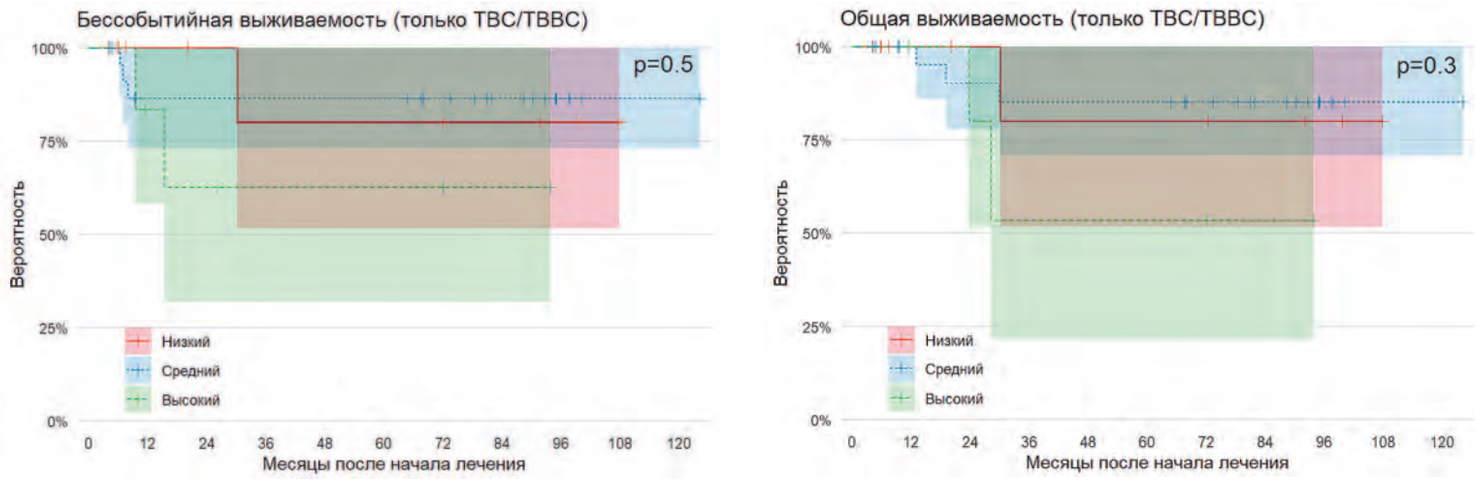


Рис. 4. Пятилетняя БСВ и ОВ в разных группах риска у больных ПЛЦНС после ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС

летальность от септического шока. В 83 случаях (92%) была выполнена ауто-ТГСК, ранней летальности, связанной с трансплантацией, не отмечено. Рецидивы возникли у 20 (24%) больных (5 (22%) в группе ТВС, 15 (68%) — в группе ВВС). При медиане наблюдения 23,8 мес. пятилетняя БСВ составила 69% (55% ВВС, 81% ТВС) и ОВ составила 82% (88% ВВС, 80% ТВС) (рис. 2 и 3). У 40 больных из группы высокого риска по IELSG, получивших режим ТВС, пятилетняя БСВ и ОВ составили 63 и 53% соответственно (рис. 4). У 7 (8%) больных не удалось выполнить ауто-ТГСК: «CNS-2015» — 1 (отказ больного), «CNS-2021» — 5 (2 — неудача сбора ауто-ГСК, 1 — ранняя летальность, 2 — коморбидность) и «CNS-2025» — 1 (коморбидность). Из 7 больных 3 живы в ПР (1 — после индукционной фазы протокола «CNS-2015», 2 — после индукционной фазы протокола «CNS-2021» на поддерживающей терапии леналидомидом) и 4 умерли (1 — ранняя летальность, 2 — прогрессии, 1 — другие причины).

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

Схемы	CNS-2015	CNS-2021	CNS-2025
Индукция	R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, прокарбазин)	R-MPV + леналидомид	R-MPV + леналидомид + ибрутиниб
Консолидация	ТВС (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид)	ВВС (кармустин, бусульфан, циклофосфамид)	ТВС/ВВС
Поддерживающая терапия	Темозоломид	Ниволумаб/пембролизумаб	-

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

Костарева И.О.

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

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

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

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

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

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

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

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

ПУЛИРОВАНИЕ, ПАТОГЕНРЕДУКЦИЯ И ЛИОФИЛИЗАЦИЯ КРИОПРЕЦИПИТАТА – СРАВНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. В КРИО-П из СЗП до лиофилизации содержание фибриногена (FIB) составило 1,22 ± 0,1 г, активность фактора VIII (FVIII) — 341±110 ME/dl, активность фактора XIII (FXIII) — 225 ± 30 ME/dl. После лиофилизации и восстановления наблюдалось значимое увеличение FIB на 19% и снижение FVIII и FXIII на 20 и 12% соответственно. В КРИО-П из ПР-плазмы содержание FIB в дозе составило 0,91 ± 0,2 г, активность FVIII — 212 ± 60 ME/dl, активность FXIII — 171 ± 30 ME/dl. После лиофилизации и восстановления наблюдалось незначимое увеличение FIB на 4% и значимое снижение FVIII и FXIII — соответственно 18 и 13%.

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

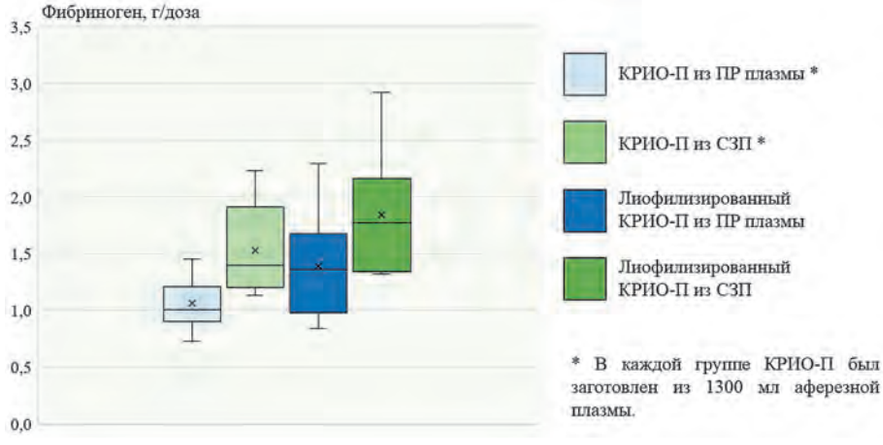


Рис. Содержание фибриногена в дозе КРИО-П в зависимости от метода заготовки и лиофилизации

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Перестройки CRLF2 были выявлены у 58 (6,1%) пациентов исследованной группы, в том числе у 42 — химерный ген P2RY8::CRLF2 (72,4%), у 16 — IGH::CRLF2 (27,6%). Пациенты с наличием IGH::CRLF2 были статистически значимо старше (p = 0,001), чаще имели инициальный уровень лейкоцитов в периферической крови более или равный $50{\pm}10^9$/л (p < 0,001) и достоверно чаще относились к группе высокого риска согласно критериям Национального института рака США (p < 0,001), однако достоверных различий в выживаемости и кумулятивной частоте развития рецидивов между этими группами не выявлено. У 14,0% (n = 6) пациентов с перестройками *CRLF2* были обнаружены мутации JAK1/2, у 23,3% (n = 10) — мутации в генах семейства RAS, у 18,6% (n = 8) — изменения (однонуклеотидные варианты и химерные гены, в том числе PAX5::ZCCHC7, PAX5::CBFA2T3, PAX5::NOL4L) в гене *PAX5*. Было выявлено 17 случаев (37,7%) с делецией IKZF1, из которых 10 (22,2%) имели профиль IKZF1plus (комбинация делеции IKZF1 с делециями CDKN2A и/или CDKN2B и/или PAX5 и/или PAR1 при отсутствии делеции ERG). Среди пациентов с профилем IKZF1plus 7 детей имели химерный ген P2RY8::CRLF2, трое — IGH::CRLF2. Эти пациенты не показали значимых различий по возрасту, полу, инициальному лейкоцитозу и наличию синдрома Дауна от других детей с В-линейным ОЛЛ. При медиане наблюдения 5,3 года бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с ОЛЛ и перестройками *CRLF2* составила 0,49 (стандартная ошибка (СО) 0,22), кумулятивная частота рецидива (КЧР) — 0,46 (СО 0,12). Наименее благоприятный прогноз зафиксирован у пациентов с профилем IKZF1plus (БСВ 0, p = 0,003, КЧР 1,0, p < 0,001). Сохранение минимальной остаточной болезни к окончанию индукции ремиссии не оказывало статистически значимого вклада в прогноз пациентов с ОЛЛ и перестройками *CRLF2*.

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

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

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

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

Введение. Традиционно пациенты с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (РС-кЛХ) в первой линии получали интенсивные BEACOPP-подобные режимы в количестве 6–8 циклов с лучевой терапией (ЛТ) на остаточное образование, что обеспечивало высокую эффективность, но сопровождалось значительной токсичностью. Появление новых классов таргетных препаратов и развитие ПЭТ-адаптированных подходов позволили отказаться от ЛТ, сократить интенсивность и длительность химиотерапии (ХТ) без потери эффективности. С 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ инициирован ПЭТ-адаптированный протокол первой линии с включением ниволумаба в фиксированной дозе 40 мг (N40), основанный на деэскалации ХТ и отказе от ЛТ при достижении раннего полного метаболического ответа (ПО) у пациентов с РС-кЛХ, что направлено на снижение кумулятивной токсичности при максимизации эффективности (NCT07209059).

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

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

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

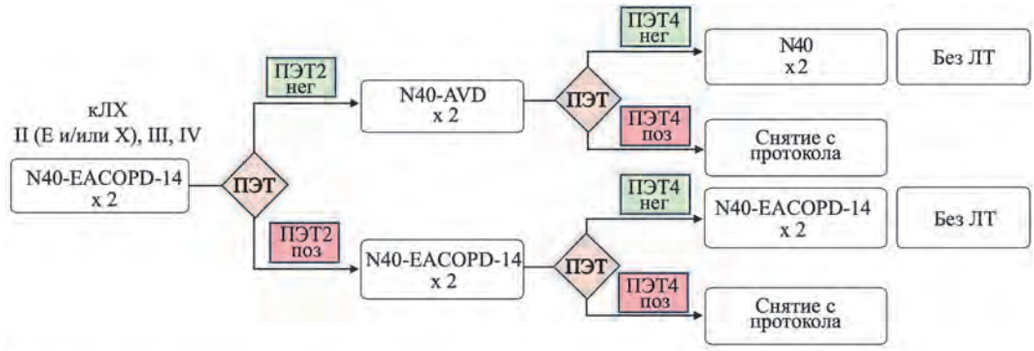
Таблица. Характеристика пациентов, включенных в протокол

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

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

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

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



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

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

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

ОШИБКИ ТИПИРОВАНИЯ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

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

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

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

Результаты и обсуждение. За период с 2020 по 2025 год было проведено всего 8750 исследований, ошибки при первичном определении в клинических подразделениях выявлены в 131 случае (1,5%). Ошибки связаны: со сниженной экспрессии — 58 случаев (44,27%); перепутывание — 1 (0,76%); отсутствие первичного определения — 20 (15,27%); химера — 1 (0,76%); технические ошибки — 51 (38,93%). Кроме того, из 2500 первичных пациентов внутрилабораторные несоответствия типирования антигенов эритроцитов связаны с трансфузионным химеризмом — 80 случаев; посттрансплантационным химеризмом — 24 случая. В посттрансплантационный период фенотип определялся в динамике с оценкой процента донорских химерных эритроцитов, который имел ключевое значение для трансфузий компонентов крови. При трансфузионном химеризме количество химерных эритроцитов не влияло на интерпретацию результатов и требовало подтверждения молекулярно-генетическими методами. Пациенты с трансфузионным химеризмом поступали из других ЛПУ без указания фенотипа перелитых эритроцитов. Расхождения при лабораторном определении у первичных пациентов обусловлены наличием химер, включая естественные формы и приобретенные после алло-ТГСК, перепутыванием пробирки и отсутствием первичного определения (переписывание из медицинской документации). В отдельных случаях результат типирования изменялся из-за ослабления экспрессии антигенов или приобретенных фенотипических вариантов. Повторное определение из пробирки позволяло идентифицировать, на каком этапе маршрутизации произошла ошибка.

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 6 пациентам с различными вариантами В-НХЛ после предшествующей терапии БсАТ в рамках программы сострадательного доступа была выполнена алло-ТГСК. Ключевая характеристика пациентов представлена в табл.

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

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

Заключение. Оптимальная тактика ведения пациентов с р/р В-НХЛ после терапии БсАТ пока не определена, а возможности современных методов лечения ограничены. До сих пор дискутабелен вопрос о необходимости консолидации ремиссии с помощью алло-ТГСК после БсАТ. Требуется дальнейший набор данных, оценка эффективности и безопасности терапии с длительным периодом наблюдения, в том числе после алло-ТГСК.

Таблица. Ключевая характеристика пациентов

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы. В период 2022–2024 гг. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выполнено 1388 ТГСК (456 ТГСК — 2022 г., 446 — 2023 г., 486 — 2024 г.). 933 ТГСК были выполнены от аллогенных доноров. Из них 396 аллогенных ТГСК были выполнены от неродственных доноров, 348 (87,9%) из них — от российских доноров и 48 (12,1%) — из международного регистра. Отмечается тенденция к снижению количества ТГСК от доноров из международного регистра с 12,6% в 2022 г. до 9,8% в 2024 г. В данный период в клинике НИИ ДОГиТ были выполнены заготовки трансплантатов от 199 неродственных российских доноров для пациентов клиники и других трансплантационных центров, из них 133 донора LED (90 (67,7%) — для пациентов клиники НИИ ДОГиТ; 43 (32,3%) — из других центров). Из них 100 мужчин и 99 женщин. В 2022 г. медиана возраста доноров ГСК составила 34 года (23–51 год), в 2023 г. — 37 лет (23–52 года), в 2024 г. — 36 лет (20–59 лет). В 2022 г. 55,4% (n = 30) составляли доноры до 35 лет, в 2023 г. — 39,7% (n = 25), в 2024 г. — 40,7% (n = 33). В 2023 и 2024 гг. наиболее многочисленной группой являлись доноры в возрасте 36–40 лет (2023 г. — 34,9%, 2024 г. — 37%), в 2022 г. — доноры в возрасте 31–35 лет (27,7%). Среди неродственных доноров ГСК, донорами крови или ее компонентов являлись: в 2022 г. — 74,1% (n = 40), в 2023 г. — 76,2% (n = 48), в 2024 г. — 90,2% (n = 74).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение. Проведение алло-ТГСК у пациентов с ВКМН во взрослом возрасте ассоциировано с рисками ранних летальных исходов, однако является эффективным методом коррекции гемопоэза. Требуется дальнейшая оптимизация алгоритмов лечения взрослых пациентов с ВКМН.

Таблица. Характеристика пациентов (n = 14)

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

Кузьминова Ж.А.

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

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, получивших внутривенное железо, медиана концентрации гемоглобина была значимо выше в 3, 5 и 7-е сутки послеоперационного периода ($p = 0,019$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). Прирост концентрации гемоглобина к выписке из стационара составил 13,6 г/л ($p = 0,048$). В послеоперационном периоде отмечены существенные различия в динамике показателей эритропоэза по сравнению с контрольной группой. На 3-и сутки достоверных различий в уровне Ret-He между группами не выявлено (29,05 [31,0–27,43] vs 28,2 [26,5–30,6] пг, $p = 0,072$), в то время как на 5-е сутки значения Ret-He были значимо выше у пациентов, получавших железо (33,0 [30,9–34,9] vs 29,3 [27,3–32,2] пг, $p < 0,0001$). Доля ретикулоцитов также была выше в группе лечения на 5-е сутки (3,09 [2,43–3,89] vs 2,77 [2,07–3,48]%, $p = 0,022$). Delta-He на 5-е сутки в группе лечения составила 5,5 [3,5–6,4] против –0,4 [–2,5…–2,7] пг в группе контроля. По данным дисперсионного анализа с повторными измерениями для Ret-He и показателей ретикулоцитов зарегистрирован выраженный внутригрупповой эффект времени ($p < 0,0001$), а также значимое взаимодействие факторов «время × лечение», что отражает различия траекторий изменений между группами. Показатели метаболизма железа различались между группами: насыщение трансферрина (TSAT) на 3-и сутки было выше у пациентов, получивших внутривенное железо ($p < 0,0001$), однако к 7-м суткам снижалось в обеих группах. Концентрация сывороточного ферритина была значимо выше в группе лечения ($p < 0,0001$), в концентрация сывороточного трансферрина статистически значимой разницы не наблюдалось ($p > 0,05$) на протяжении всего периода наблюдения. Показатели инфекционной безопасности включали анализ С-реактивного белка и прокальцитонина на 7-е сутки. Статистически значимых различий между группами по уровням CRP ($p = 0,543$) и прокальцитонина ($p = 0,887$) не отмечено.

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

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

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

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

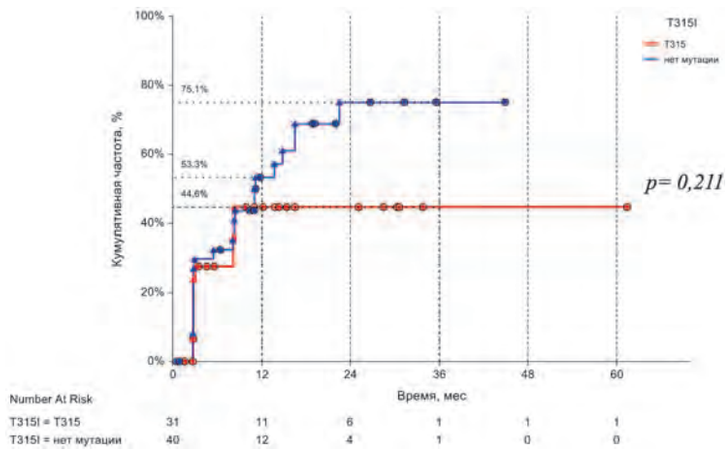


Рис. 1. Сравнение вероятностной кумулятивной частоты достижения МО2 у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации *T315I*

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

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

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

(11/85 (12,9%), и с неизвестным мутационным статусом (3/85 (3,5%)) были исключены из анализа. Группы БМ и T315I были сопоставимы по возрасту и длительности ХМЛ на момент инициации ПОНА и количеству предшествующих ИТК. Вероятность достижения молекулярного ответа 2 (МО2) и большого молекулярного ответа (БМО) оценивалась с помощью функции кумулятивной частоты (КЧ) событий с применением теста Грея. Показатели общей (ОВ), беспрогрессивной (ВБП) и бессобытийной (БСВ) выживаемости были рассчитаны методом Каплана — Мейера с использованием лог-ранг-критерия.

Результаты и обсуждение. Медиана (Me) длительности терапии ПОНА для пациентов с мутацией *T315I* составила 24,2 (1,7–84,3) мес., для пациентов БМ — 46,0 (0,5–88,5) мес. Достоверных отличий вероятностной КЧ достижения молекулярных ответов в группах с *T315I* и БМ не было: КЧ МО2 составила 44,6% против 75,1%; КЧ БМО — 50,0% против 88,2% (рис. 1 и 2). При Me наблюдения 68,2 мес. (1,4–88,5 мес.) показатели ОВ, ВБП и БСВ для пациентов с T315I и БМ составили 65,1% [95% ДИ 46,9–83,2%] против 86,2% [95% ДИ 74,8–97,7%] (p = 0,048); 64,2% [95% ДИ 43,9–84,4%] против 90,3% [95% ДИ 79,6–100%] (p = 0,011); 15,0% [95% ДИ 2,1–28,1%] против 41,8% [95% ДИ 26,2–57,3%] (p = 0,022), соответственно (рис. 3–5). В группе T315I умерло 10 (32%) пациентов, из них от причин, связанных с ХМЛ, — 5 (50%); прогрессия заболевания отмечена у 7 (22,6%) пациентов. Среди пациентов с T315I продолжают лечение 5 (16%) пациентов с Me длительности 71,9 (61,6–84,3) мес. В группе БМ умерло 2 (5%) пациента — оба от причин, не связанных с ХМЛ. Прогрессия заболевания констатирована у 1 (2,5%) пациента. Всего 17 (42,5%) пациентов БМ продолжают терапию ПОНА с Me длительности 77,4 (60,7–88,5) мес.

Заключение. Впервые в РФ проведен анализ когорты пациентов с ХФ ХМЛ с наличием мутации *T315I* и БМ, получавших терапию ПОНА. Несмотря на сопоставимые результаты по достижению молекулярных ответов у пациентов обеих групп, наличие мутации *T315I* оказалось неблагоприятным фактором при оценке отдаленных результатов выживаемости.

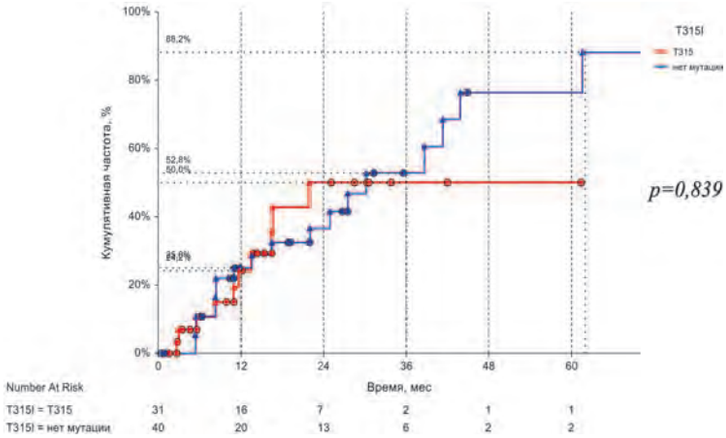


Рис. 2. Сравнение вероятностной кумулятивной частоты достижения БМО у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации *T315I*

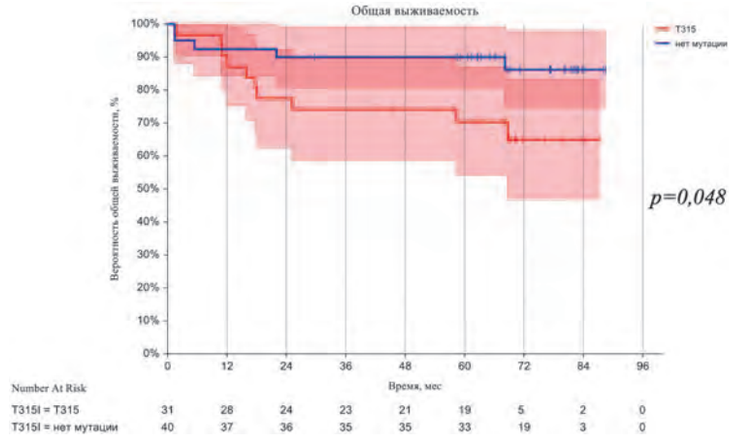


Рис. 3. Показатели общей выживаемости у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации *T315I*

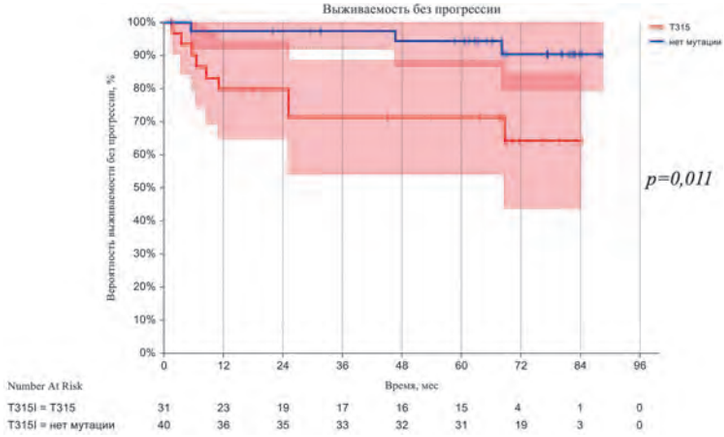


Рис. 4. Показатели выживаемости без прогрессии у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации *T315I*

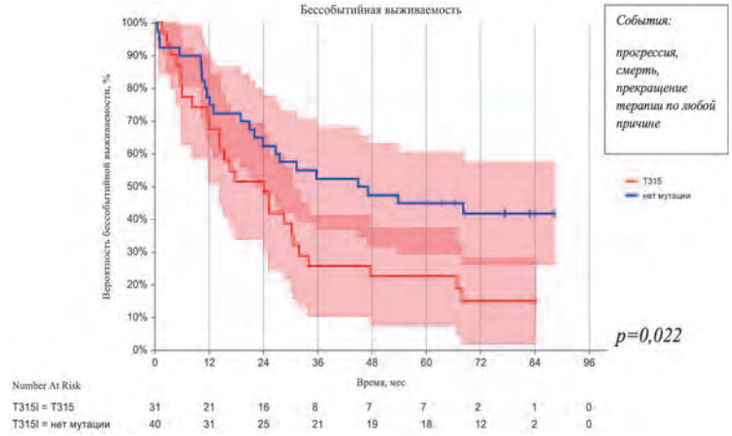


Рис. 5. Показатели бессобытийной выживаемости у пациентов без мутаций и у пациентов с наличием мутации *T315I*

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

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

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

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

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

Материалы и методы. В исследование включены четыре группы пациентов: с BCR::ABL-зависимой резистентностью — 14 пациентов (7 мужчин и 7 женщин, Me = 44 года, Me линии терапии — 3), с независимой резистентностью — 54 пациента (28 мужчин и 26 женщин, Me = 42 года, Me линии терапии — 3), с сочетанием ХМЛ и Ph-негативного МПН — 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщины, Me = 59 лет, Me линии терапии — 1) и ответившие на терапию ИТК — 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины, Me = 63 года, Me линии терапии — 1). Всем пациентам выполнены цитогенетическое исследование и полное молекулярно-генетическое исследование, включая NGS-исследование (панель из 118 генов). Статистический анализ включал методы Каплана — Мейера и регрессию Кокса. Для оценки влияния

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

Результаты и обсуждение. Пациенты с резистентностью обладают более сложным и гетерогенным генетическим профилем. ДХА выявлены у 12/54 пациентов с BCR::ABL-независимой и у 5/14 — с зависимой резистентностью. В обеих группах наиболее часто встречалась трисомия 8-й хромосомы (6/12 и 3/5 соответственно). В группах без резистентности ДХА были единичными. Патогенные мутации также чаще встречались при резистентности (16/54 и 9/14 соответственно). При BCR::ABL-независимой резистентности преобладали мутации в гене *ASXL1*, а при зависимой — *RUNX1*. В группах без резистентности выявлены единичные мутации в генах *BCOR* и *BRCA2*. Пациенты с BCR::ABL-зависимой резистентностью имели наихудшие показатели выживаемости: Me общей выживаемости составила 46 месяцев, бессобытийной — 30 месяцев. Регрессионная модель Кокса показала, что наличие хотя бы одной патогенной мутации ассоциировано с четырехкратным увеличением риска неблагоприятного исхода, а наличие ДХА — с двукратным повышением риска. VUS выявлялись чаще у пациентов с резистентностью, что указывает на более высокий уровень генетической нестабильности. Несмотря на то что VUS не являются самостоятельным неблагоприятным предиктором, оценка их физико-химических свойств показала, что мутации C482R в гене *KDR*, M163K в *DIS3*, G355D в *TET2* и E694G в *IPTKB* существенно изменяют заряд, гидрофобность и потенциальную стабильность. Это позволяет предположить их функциональный вклад в развитие резистентности к ИТК и требует дальнейшего исследования.

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

Лазарева О.В.[1], Малолеткина Е.С.[1], Шухов О.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА ОКАЗАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Работу амбулаторного этапа СМП пациентам с ЗСК обеспечивает ее кадровый состав. Так, за анализируемый период отмечается увеличение числа физлиц — врачей-гематологов, на 26,7% с 446 до 565, преимущественно за счет Центрального и Северо-Западного ФО, штатных единиц — на 10,3% (с 647,25 до 714,00). Число кабинетов врача-гематолога увеличилось с 311 до 361 (+16%). Наибольшее число гематологов амбулаторного этапа закономерно зарегистрировано в Московской (19), Свердловской (11) и Новосибирской (13) областях, Краснодарском крае (17), республиках Башкортостан (11) и Татарстан (14) ввиду сетевой модели организации службы. В 11 регионах отсутствовали врачи-гематологи (по основной ставке/совмещали работу с другими подразделениями); в 8 регионах страны зарегистрировано по 1 врачу-гематологу. Обеспеченность штатными должностями врачей-гематологов амбулаторного этапа по РФ увеличилась за анализируемый период на 6,8%, составив 0,944 из расчета на 200 тыс. населения (требование приказа Минздрава России от 15.11.2012 № 930н) в 2024 г., однако в 65 субъектах РФ она ниже среднероссийского уровня. Число всех амбулаторных посещений в среднем по РФ увеличилось на 2,1%, с 1 708 023 до 1 745 504, под диспансерным наблюдением на конец 2024 г. состояло 804 485 человек, из них 42% имели впервые в жизни установленные диагнозы. Выполнение диагностических манипуляций — стернальной пункции на амбулаторном этапе доступно в 90% субъектов РФ, трепанобиопсия — 30%; высокотехнологичные методы диагностики ЗСК в системе ОМС на территории «своего» региона доступны лишь 26% пациентов. Лекарственное обеспечение амбулаторного этапа осуществляется из федерального и регионального бюджетов, где последний, несмотря на увеличение по сравнению с 2023 г., значимо влияет на доступность терапии в зависимости от места проживания пациента и, в конечном счете ее результативность (годы сохраненной жизни).

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы. Включали взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) или болезни Эрдгейма — Честера (БЭЧ). Все пациенты получали ингибитор MEK-киназ — траметиниб в дозе 1 мг/сут в режиме монотерапии. Для оценки эффективности измеряли размеры очагов/инфильтратов при помощи КТ и/или ПЭТ-КТ в соответствии с критериями RECIST v1.1. При наличии неизмеряемых очагов (поражение кожи, легких) эффективность оценивали клинически.

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

последнего визита 24/32 (75%) пациента продолжают терапию траметинибом. Выживаемость в общей группе составила 97%. Один пациент с БЭЧ и терминальной почечной недостаточностью умер в раннем периоде после трансплантации почки. Частота общего ответа на терапию составила 84% (27/32). Среди ответивших пациентов у 10/27 (37%) зарегистрирован полный ответ, у остальных 17/27 (63%) — частичный ответ. У троих больных (9%) сохранялась стабилизация заболевания. У двоих больных отмечена прогрессия заболевания. В группе ГКЛ частота полных ответов была выше — 47% против 8% в группе БЭЧ. После получения стойкого ответа 10 пациентов были переведены на циклический режим терапии (21 день приема + 7 дней перерыв) без потери эффективности. Наличие хотя бы одного траметиниб-ассоциированного нежелательного явления (НЯ) зарегистрировано у 21/32 (66%) больных. Отмена терапии вследствие НЯ потребовалась у 5/32 (15,6%) больных. Наиболее частым НЯ была кожная токсичность (grade 1–2) у 18/32 (56%). У одного больного выявлена первично-множественная базальноклеточная карцинома. Еще у двух пациентов отмечался хемоз конъюнктивы, что потребовало перерыва в терапии. У троих больных, получавших траметиниб более 1 года, развилась клинико-лабораторная картина тяжелого холестаза, вероятно, как следствие склерозирующего холангита.

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. Пятилетняя ОВ — 49,5%, а БПВ — 14%. Подгрупповой анализ эффективности первой линии терапии у молодых пациентов, не получавших ауто-ТГСК, показал сопоставимые результаты между режимом CHOEP и более интенсивными схемами (43% против 47,5%; p = 0,02). Вместе с тем было продемонстрировано преимущество консолидации первого химиочувствительного ответа посредством выполнения ауто-ТГСК: БПВ достигала 57,9% по сравнению с 21% без ТГСК (p = 0,024). Сравнение эффективности ауто-ТГСК, выполненной в первой и более поздних линиях терапии, выявило достижение пятилетней БПВ 60 и 37% соответственно (p = 0,026). Опыт применения таргетной и иммунотерапии показал достижение частоты общего ответа при использовании брентуксимаба ведотина в монорежиме — 48%, в комбинации — 52%; ниволумаба в монорежиме — 50%, в комбинации — 22%; ALK-ингибиторов в монорежиме — 83%, в комбинации — 100%. У 15 пациентов с химиорефрактерным течением, которым была проведена алло-ТГСК, таргетная или иммунотерапия применялась в качестве bridge-терапии. Алло-ТГСК с профилактикой РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида, выполненная в полном ответе, обеспечила БПВ 73,3%. Сравнительный анализ ауто- и алло-ТГСК во второй и последующих линиях терапии выявил тенденцию в пользу алло-ТГСК, хотя статистической значимости достигнуто не было (p = 0,11).

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

Лучкин А.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Абрамова А.В.[1], Михайлова Е.А.[1]

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

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

Введение. Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (врКМН), такие как анемия Фанкони, врожденный дискератоз (ВД) и др., могут иметь аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный или Х-сцепленный типы наследования. Однако наличие только гетерозиготной мутации при отсутствии клинико-лабораторных диагностических критериев не позволяет доказать конституциональный характер болезни при выявлении гипо/аплазии костного мозга. Приобретенная апластическая анемия (АА), в свою очередь, характеризуется аутоиммунным подавлением пролиферации гемопоэтических стволовых клеток с развитием аплазии костного мозга. На сегодня нет данных о том, насколько бессимптомное наличие герминальных мутаций, отвечающих за развитие врКМН, может вносить вклад в течение приобретенной АА.

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

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

(2 — без ПНГ-клона, 1 — с ПНГ-клоном), а еще 2 — с неясной цитопенией, необъяснимой другими заболеваниями и умеренной гипоплазией костного мозга. При этом у одной больной с умеренной цитопенией и гипоклеточным костным мозгом был семейный анамнез развития ВД, но отсутствовали необходимые клинико-лабораторные критерии для верификации наследственного заболевания. Для исключения конституциональной АА использовались такие методы диагностики, как полное секвенирование экзома, DEB-тест, определение относительной длины теломер (ОДТ) и др. Ни у одного из больных не было достаточно критериев для диагностирования врКМН.

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

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

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

Больной, пол, возраст	Б. №1 муж., 23 года	Б. №2 жен., 23 года	Б. №3 жен., 30 лет	Б. №4 муж., 20 лет	Б. №5 жен., 57 лет
Основной диагноз	Цитопения, гипоплазия костного мозга	Цитопения, гипоплазия костного мозга Начальные проявления ВД?	Приобретенная апластическая анемия	Приобретенная апластическая анемия, ПВ В19 инфекция	Приобретенная апластическая анемия
Вид герминальной мутации	*FANCI* гетерозигота	*TERC* гетерозигота	*ADA* гетерозигота, ↓ активности ADA 8,1 нмоль/ч/мг	*FANCC* гетерозигота	*CTC1* гетерозигота
Характер цитопении	Hb 144 г/л, ↓ PLT 127x10⁹/л, ↓ WBC 3,2x10⁹/л	↓ Hb 115 г/л, ↓ PLT 68x10⁹/л, ↓ WBC 2,2x10⁹/л, ↓ Ne 0,9x10⁹/л Ret. 49,2x10⁹/л	↓ Hb 115 г/л, ↓ PLT 29x10⁹/л, ↓ WBC 1,2x10⁹/л, ↓ Ne 0,5x10⁹/л ↓ Ret. 32,3x10⁹/л	↓ Hb 70 г/л, ↓ PLT 8x10⁹/л, ↓ WBC 0,9x10⁹/л, ↓ Ne 0,3x10⁹/л ↓ Ret. 15,4x10⁹/л	↓ Hb 69 г/л, ↓ PLT 9x10⁹/л, ↓ WBC 0,9x10⁹/л, ↓ Ne 0,4x10⁹/л ↓ Ret. 13,6x10⁹/л
Гистологическая картина в костном мозге	Гипоплазия	Гипоплазия	Гипоплазия	Аплазия, транз. увеличение кольц. сидеробластов	Аплазия
ПНГ-клон по гранулоцитам	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	Выявлен 12,7%	Не выявлен
DEB-тест / Относительная длина теломер (4,8-10,1)	Отрицательный / -	Отрицательный / ↓ 5,26	Отрицательный / ↓ 3,3	Отрицательный / 8,5	Отрицательный / -
Терапия	Наблюдение	Наблюдение	Циклоспорин, элтромбопаг	ВВИГ, АТГ, циклоспорин, элтромбопаг, ГКСФ	2 АТГ, циклоспорин, элтромбопаг
Эффективность терапии / исход	Отсутствие прогрессии цитопении	Отсутствие прогрессии цитопении	Без ответа	Без ответа	Без ответа

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

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

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

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

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

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

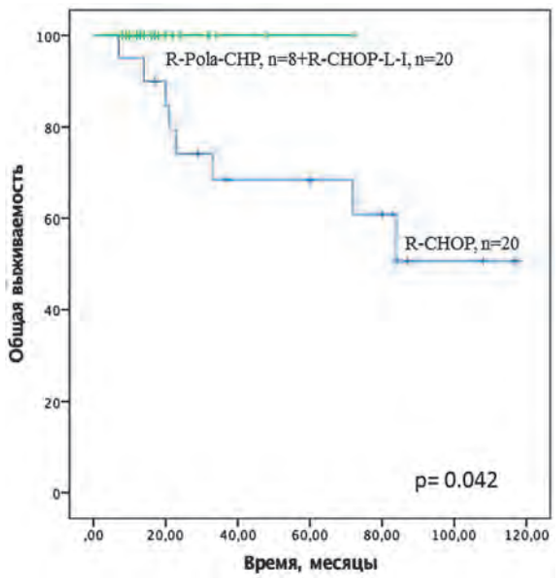


Рис. 1. Общая выживаемость пожилых больных ДВККЛ

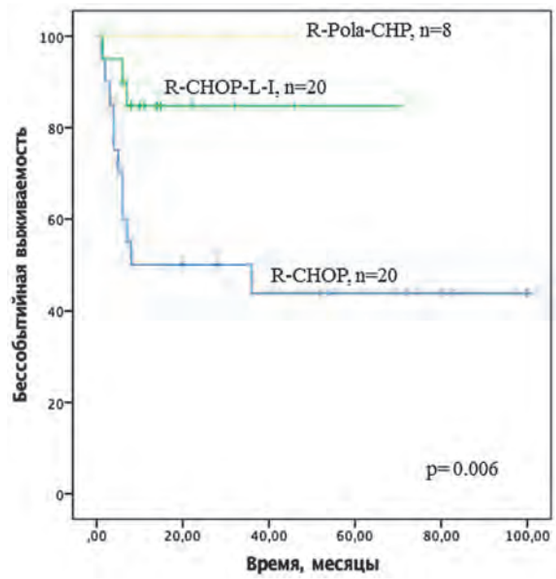


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пожилых больных ДВККЛ

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

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

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

Таблица. Характеристика и результаты лечения пожилых больных ДВККЛ

Показатели	Протоколы			Всего
	R-Pola-CHP	R-CHOP-L-I	R-CHOP	48 (100%)
	n = 8 (16,6%)	*n* = 20 (41,7%)	*n* = 20 (41,7%)	
Возраст/лет/ медиана (диапазон)	73 (69–78)	72 (65–90)	74 (65–82)	73 (65-90)
Пол / *n* (%)				
Муж /Жен	4//4	5 (25%)/15 (75%)	6 (30%)/14 (70%)	15(31%)/33(69%)
Стадии				
I/II (bulky diseases)	-/1	3 (15%)/1 (5%)	-/5 (25%)	3 (6,25%)/7 (14, 6%)
III/IV	-/7	-/16 (80%)	3 (15%)/12 (60%)	3 (6,25%)/35 (72,9%)
Нейролейкемия/ интратумор ЦНС	–	1 (5%)	–	1 (2,1%)
	–	–	–	–
IPI				
1–2 — низко-промеж.	–/1	2 (10%)/1 (5%)	1 (5%)/3 (15%)	3 (6,25%)/5 (10,4%)
3–5 — выско-промеж.	2//5	3 (15%)/14 (70%)	4 (20%)/12 (60%)	9 (18,75%)/31 (64,6%)
GCB-вариант	2	4 (20%)	2 (10%)	8 (16,7%)
Non-GCB-вариант	6	16 (80%)	18 (90%)	40 (83,3%)
de novo ДВККЛ	7	11 (55%)	15 (75%)	33 (68,75%)
тДВККЛ	1	9 (45%)	5 (25%)	15 (31,25%)
Перестройка:	*n* = 8	*n* = 20	*n* = 15	43 (100%)
c-myc	–	1 (5%)	–	1 (2,3%)
bcl-2	–	–	–	–
bcl-6	2	4 (20%)	3 (20%)	9 (20,9%)
Мутация TP53	у 1 из 6	у 5 (31,25%) из 16	0/1	у 6 (26,1%) из 23
Число курсов, *n*				
4	8	18 (90%)	6 (30%)	32 (66,7%)
6	–	2 (10%)	14 (70%)	16 (33,3%)
Летальность	–	–	–	–
Прогрессия	–	–	3 (15%)	3 (6,3%)
ЧР		2 (10%)	5 (25%)	7 (14,5%)
ПР	8	18 (90%)	12 (60%)	38 (79,2%)
Рецидив	–	1 (5%)	3 (25%)	4 (8,3%)

Малинникова Е.Ю.

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

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

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

Цель работы. Анализ современных данных о вирусе гриппа.

Материалы и методы. Обзор литературных данных.

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

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

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

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

Малолеткина Е.С.[1], Лазарева О.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ РИСКИ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. У 125 (27,2%) выбор специальности был случайным. При выборе самого важного профессионального риска 390 (83,2%) отметили постоянный стресс (преобладает в группах с опытом работы до 15 лет), 49 (10,7%) — воздействие вредных химических веществ, 11 (2,4%) — возможность инфицирования и 8 (1,7%) — насилие (физическое и словесное). Моральное удовлетворение от работы получают 418 врачей (90,9%). Гематологи со стажем менее 15 лет значимо меньше удовлетворены работой (p = 0,04, OR = 2). Среди основных причин кадрового дефицита 224 (48,7%) выбрали тяжелую умственную работу/многозадачность (1 пр.), 98 (21,3%) — низкую зарплату (ЗП), 94 (20,4%) — высокий уровень стресса, 44 (9,6) — ответственность, в том числе уголовную. Выбирают 1 пр. преимущественно в группах 1–5 лет и свыше 30 лет. Повторно выбрали бы специальность «гематология» 394 (85,7%). Врачи со стажем менее 15 лет достоверно чаще не сделали бы повторный выбор (p = 0,03, OR = 1,81). Считают, что не получают достойную ЗП 346 (75,2%) опрошенных, чаще — более опытные врачи. Врачи недовольные ЗП, достоверно чаще не сделали бы повторный выбор профессии (p = 0,004, OR = 3,14) и чаще думают о переезде (p = 0,01, OR = 2,03). Думают о переезде в другой регион 102 (22,2%) врача, со стажем менее 15 лет — значимо чаще (p < 0,001, OR = 3,16).

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

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

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

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

Результаты и обсуждение. Соматические варианты в гене *TP53* были выявлены у 8 пациентов (19,5%). Из них только один пациент (14,3%) развил ОМЛ. Большая часть выявленных генетических изменений в гене *TP53* (8 из 9 вариантов) имела невысокую (3–7%) долю альтернативного аллеля (VAF) и была представлена миссенс-заменами, локализованными в ДНК-связывающем домене белка. У всех пациентов с такими вариантами, включая одного пациента с двумя независимыми мутациями в *TP53* с VAF 3%, за период наблюдения отсутствовали иные соматические события и цитогенетические аномалии, а также не было отмечено признаков прогрессирования в МДС/ОМЛ. Отсутствие признаков прогрессии заболевания также отмечалось у двух пациентов с различными комбинациями генетических вариантов: у первого — при сочетании выявленного варианта в гене *TP53* (VAF = 5%) с двумя компенсаторными соматическими вариантами, приводящими к потере функции, в гене *EIF6* (VAF 4 и 9% соответственно), а у второго — при наличии одного соматического варианта в гене *TP53* (VAF = 4%) и гене *SBDS* (VAF = 9%). У пациента, развившего ОМЛ, помимо мутации в гене *TP53* с высоким VAF (58%) цитогенетически был обнаружен клон с делецией длинного плеча хромосомы 5, моносомией хромосомы 7 и делецией 3'-конца гена *ETV6*.

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

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

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

ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»

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

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

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

Результаты и обсуждение. Пациент 66 лет с верифицированным в 2014 г. В-ХЛЛ (CD19⁺, CD5⁺, CD23⁺; исходный лимфоцитоз 120×10^9/л), получавший терапию FCR (1-я линия, 2016 г.) и RB (2-я линия, 2019 г.). При поступлении в апреле 2024 г. на фоне прогрессии отмечалась анемия 2 ст. (Hb 87 г/л), тромбоцитопения 3 ст. (PLT 34×10^9/л), лимфоцитоз (WBC $63{,}2\times10^9$/л), тотальная лимфоидная инфильтрация костного мозга (94,6%). В связи с отягощенным кардиологическим анамнезом, нарастанием анемии до 3 ст. и анемическим синдромом начата гемокомпонентная терапия. Группа крови B(III) Rh+, фенотип CcEeK+. Первичный скрининг антител — отрицательный. Первая трансфузия ФЭВ — без осложнений с адекватным приростом Hb (76→85 г/л). Инициирована терапия 3-й линии (венетоклакс + ритуксимаб). Повторные трансфузии (2-я и 3-я) неэффективны, появились лабораторные признаки гемолиза: билирубин — 40,9 мкмоль/л, повышение ретикулоцитов и фрагментированных эритроцитов, эритроцитурия (50 в п/з) при отрицательных результатах ПАГТ и НАГТ. Следующая трансфузия ФЭВ, несмотря на отрицательный скрининг, стандартное совмещение и отрицательную биопробу, через 1 час вызвала картину острого гемолиза. Для оценки иммунологической совместимости были исследованы остатки перелитой среды и кровь пациента. При расширенном исследовании выявлены анти-Jk^a антитела класса IgM (ПАГТ отрицательный). Венетоклакс временно отменен. Все последующие трансфузии проводились по индивидуальному подбору с учетом анти-Jk^a, что исключило повторение гемолиза. Несмотря на обязательное проведение скрининга аллоантител в НАГТ, риск невыявления анти-Jka остается высоким. Данные антитела характеризуются «эффектом дозы», низкой авидностью и аффинностью. Кроме того, титр анти-Jk антител быстро снижается до неопределяемого. Поэтому такие пациенты остаются в группе риска по развитию посттрансфузионного гемолиза и каждая последующая трансфузия ФЭВ, содержащая Jka антиген, приведет к увеличению титра антител и развитию гемолиза.

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. В структуре ИХТ режимы на основе высокодозного метотрексата (HDMTX, ≥3 г/м²) использовались у 154 пациентов (69%). Наиболее часто используемыми режимами на основе HD-MTX являлись: R-HDMTX-AraC (n = 49; 22%), R-HDMTX (n = 31; 14%), R-MP(D)V ± Len (n = 24; 11%). Режимы с включением MTX <3 г/м² применялись у 23 (10%) пациентов. У 15 (7%) больных использовалась методика интраартериальной ХТ с включением MTX в условиях временного открытия ГЭБ. Остальные пациенты (n = 31; 14%) получали другие интенсивные (R-DeVIC — n = 3; 1%) и неинтенсивные режимы (n = 28; 13%), преимущественно на основе темозоломида (n = 11; 5%). Оценка ответа была произведена у 190 больных (86%). Объективный ответ (ОО) был достигнут у 130 пациентов (68%), включая полный ответ у 73 (38%) и частичный ответ у 57 (30%), стабилизацию у 20 (11%), прогрессирование у 40 (21%). Летальность, связанная с осложнениями, до рестадирования наблюдалась у 15 больных (7%).

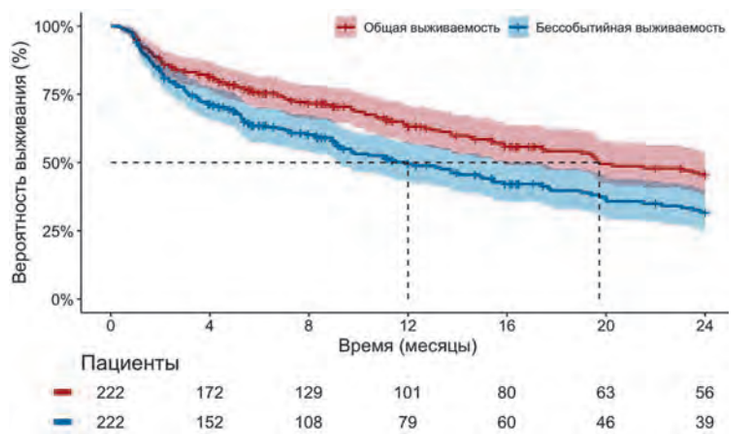


Рис. Общая и бессобытийная выживаемость у пациентов с ПЛЦНС

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

Заключение. Клинический профиль пациентов в целом соответствует опубликованным данным. Большинство пациентов получали схемы лечения, соответствующие международным рекомендациям, тем не менее у значительной части использовались неоптимальные подходы. Самые высокие показатели выживаемости наблюдались у пациентов, которые достигли ОО и получили консолидирующую терапию.

Таблица. Ключевые характеристики пациентов и заболевания

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

Меликян А.Л.[1], Суборцева И.Н.[1], Куликов С.М.[1], Чабаева Ю.А.[1], Гилязитдинова Е.А.[1], Новоселов К.П.[2], Князева Е.А.[2], Егорова А.С.[2], Степочкин И.С.[2], Королева Е.В.[3], Сычева Т.М.[4], Бельгесова В.П.[4], Путинцева А.Ю.[5], Сендерова О.М.[6], Васильева И.В.[7], Комарцева Е.Ю.[8], Каплина А.А.[8], Бахтина В.И.[9], Михалев М.А.[9], Черных Ю.Б.[10]

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ И МИЕЛОФИБРОЗОМ В РОССИИ

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

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

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

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

Результаты и обсуждение. На момент установления диагноза медиана возраста у больных ИП 57 лет (17–86), МФ — 55 лет (16–91). Соотношение м:ж при ИП было 391:628, МФ 332:654. Трепанобиопсия выполнена больным ИП в 57,3% случаев, МФ — 92%. Молекулярно-генетический анализ был выполнен у 1848 больных. Среди больных ИП мутация V617F в гене *JAK2* обнаружена у 902 (88,5%), мутации в экзоне 12 гена *JAK2* — 10 (4,1%). У больных МФ мутация в V617F в гене *JAK2* выявлена у 669 (67,8%). Мутации в гене *CALR* определены у 89 больных МФ (24,6% от всех выполненных исследований). Мутации в гене *MPL* выявлены в 16 случаях МФ. Концентрация эритропоэтина исследована у 56,0% больных. Спленомегалия определялась у 789 больных (48,0%) ИП и 756 (76,7%) МФ. Тромботические события в анамнезе или на момент установления диагноза были в 140 (13,7%) случаях у больных ИП, в 121 (12,3%) — МФ. У больных ИП выявляли тромбоз в системе портальных сосудов ($n = 28$), глубоких вен нижних конечностей ($n = 33$), инфаркт миокарда ($n = 31$), ОНМК ($n = 48$). При МФ тромбоз портальных сосудов у 34 больных, глубоких вен нижних конечностей — у 25, инфаркт миокарда — у 32, ОНМК — у 30. У одного больного могло быть несколько тромботических событий. Кровотечения были в 44 (4,3%) случаях у больных ИП, в 87 (8,8%) — МФ. Распределение больных ИП по группам риска в соответствии со шкалой Marchioli: низкий — 495 (48,6%); промежуточный — 432 (42,4%); высокий — 92 (9,0%). Распределение больных МФ по группам риска по шкале IPSS: низкий — 27,4%; промежуточный-1 — 32,8%; промежуточный-2 — 24,3%; высокий — 15,5% больных. Выраженность КС, оцениваемых по шкале MPN-10, у пациентов с ИП несколько снизилась через 24 мес. — с 26,59 до 21,83 баллов; у пациентов с МФ — с 29,75 до 26,45.

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

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

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мидостаурин — первый таргетный препарат, зарегистрированный в РФ для лечения взрослых больных с распространенным системным мастоцитозом (агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием, тучноклеточный лейкоз), улучшивший показатели общей выживаемости и качество жизни больных системным мастоцитозом по данным клинических исследований, эффективный независимо от наличия мутации D816V C-KIT .

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

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

Результаты и обсуждение. Случаи распространенного мастоцитоза составили 84% (16 из 19 больных), у всех пациентов отмечался как минимум 1 С-признак. Мутация D816V C-KIT обнаружена у 15 (79%) больных. Мидостаурин в качестве первой линии терапии назначен 3 (16%) больным, большинство пациентов имели неудачи предшествующей терапии гидроксикарбамидом (7), иматинибом (4), интерфероном-альфа2b (3), преднизолоном (2), кладрибином (1). Два пациента получали комбинированную терапию мидостаурином и гидроксикарбамидом, из них 1 больная продолжает лечение мидостаурином после алло-ТКМ. Длительность терапии 2–53 мес. (медиана 12 мес.). В результате терапии достигнуто клиническое улучшение в течение первых 6 мес. у 12 больных (63%), стабилизация в 5 (26%) случаях. Различий в ответах на терапию в зависимости от мутации C-KIT не было. Всего за период наблюдения умерло 7 (37%) больных, из них от прогрессирования основного заболевания 4, в том числе 1 больная ТКЛ после предшествующей терапии иматинибом и кладрибином, в течение 2 мес. от начала лечения мидостаурином. При применении мидостаурина нежелательные явления III–IV ст. не выявлены. Временное снижение дозы на 50% (100 мг/сут.) проводилось 4 (21%) больным в связи с нежелательными явлениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея). Ни в одном случае терапия не была прекращена в связи с нежелательными явлениями.

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

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

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

Цель работы. Проанализировать результаты первичной диагностики СМ.

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

Результаты и обсуждение. Среди 144 больных СМ индолентный вариант (ИСМ) диагностирован у 75 (52%), изолированное поражение костного мозга было выявлено в 5 (3%) случаях, тлеющий вариант (ТСМ) — 17 (12%), агрессивный (АСМ) — 24 (17%), СМ-АГН — 20 (14%), тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) — 3 (2%) пациента. Среди СМ-АГН: ХММЛ — 7, ИП — 3, МПНн — 3, МДС — 2, ОМЛ — 2, МДС/МПН — 2, ПМФ — 1. Анализ анамнестических данных показал, что медиана времени от появления первых симптомов до установления диагноза СМ составила 6 лет (1–19). Преобладают случаи индолентного СМ без изменений в анализах крови, органомегалии. Все случаи распространенного СМ (рСМ) составили 33% наблюдений. СМ дебютировал с поражения кожи у 105 (73%) больных. Частота поражения кожи уменьшалась по мере нарастания агрессивности заболевания: 95% при ИСМ в сравнении с 30% при рСМ. Случаи анафилаксии выявлены у 75% больных костномозговой формой СМ, при ИСМ — 28%, тлеющем СМ — 30%, в 1 случае ТКЛ. Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ отмечено у 4%. Патологические переломы на фоне остеопороза 5%. Среди обследованных мутация D816VC-KIT выявлена у 73% больных СМ. Нормальный уровень триптазы отмечен у 10% больных, выше 200 мкг/л — в 15% наблюдений. У всех пациентов независимо от статуса мутации D816V в гене *C-KIT* и уровня триптазы крови выявлено поражение костного мозга при морфологическом исследовании трепанобиоптата в виде тучноклеточной пролиферации, что является главным критерием диагностики СМ.

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

Михайлов М.И.[1], Кюрегян К.К.[1], Туполева Т.А.[2], Баженов А.И.[3], Потемкин И.А.[1]

ПРОБЛЕМА ГЕПАТИТА Е В СЛУЖБЕ КРОВИ

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [3]ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

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

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

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

Результаты и обсуждение. Маркеры ВГЕ-инфекции определены у ПОГЗ в 13% случаев до пересадки костного мозга и в 36% ($p < 0,05$, критерий Фишера) — после пересадки. После оперативного вмешательства частота выявления анти-ВГЕ IgG у ПОГЗ достоверно увеличилась и составила 24% ($p < 0,05$, критерий Фишера), частота выявления анти-ВГЕ IgM составила 8% без достоверного увеличения относительно уровней до пересадки костного мозга. Частота выявления хронической ВГЕ-инфекции, определяемой как виремия в течение 6 месяцев и дольше, составила 0,16% среди ПТСО. Также ранее нами было установлено, что в России риск передачи ВГЕ с донорской кровью составляет примерно 1 случай на 5 тысяч донаций. Этот показатель сходен с таковым в странах, где введено тестирование на наличие РНК ВГЕ.

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

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

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

ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»

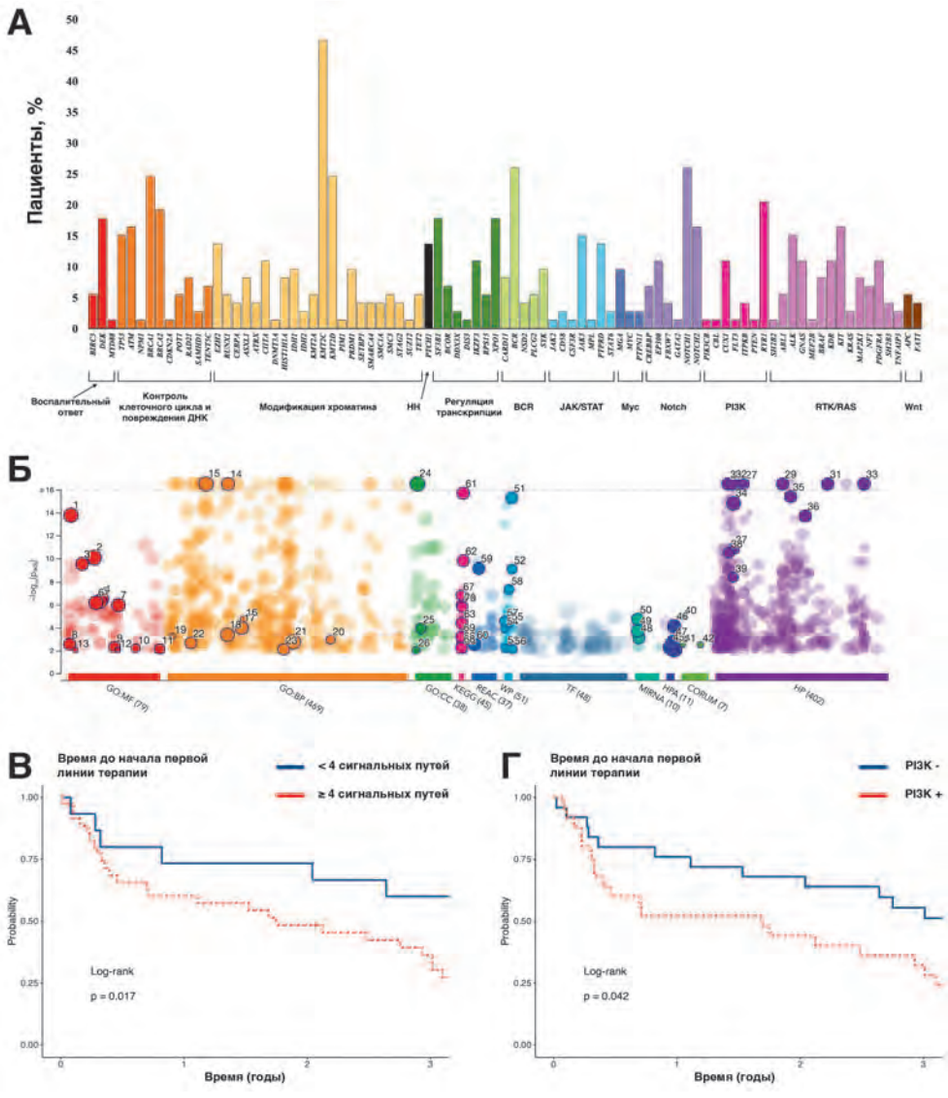


Рис. *А:* Гистограмма распространенности мутаций генов по сигнальным клеточным путям у пациентов с ХЛЛ. *Б:* График Manhattan-plot функционального анализа обогащения генов ХЛЛ. Ось *X* представляет функциональные термины. Ось *Y* показывает скорректированные на множественные сравнения *p*-значения обогащения в отрицательной логарифмической шкале по основанию 10 [–log10(padj)]. Все точки представляют $p \leq 0,01$. Точки, обозначенные насыщенным цветом, границей черного цвета и числовым идентификатором, являются значимыми. *В:* Время до начала первой линии терапии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с <4 и ≥4 активированных сигнальных путей. *Г:* Время до начала первой линии терапии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с наличием (+) и отсутствием (–) активации PI3K сигнального пути. *Д:* Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ в подгруппах с <4 и ≥4 активированных сигнальных путей. *Е:* Выживаемость без прогрессии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с <4 и ≥4 активированных сигнальных путей. *Ж:* Выживаемость без прогрессии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с наличием (+) и отсутствием (–) активации BCR сигнального пути. *З:* Выживаемость без прогрессии пациентов с ХЛЛ в подгруппах с наличием (+) и отсутствием (–) активации Wnt сигнального пути.

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

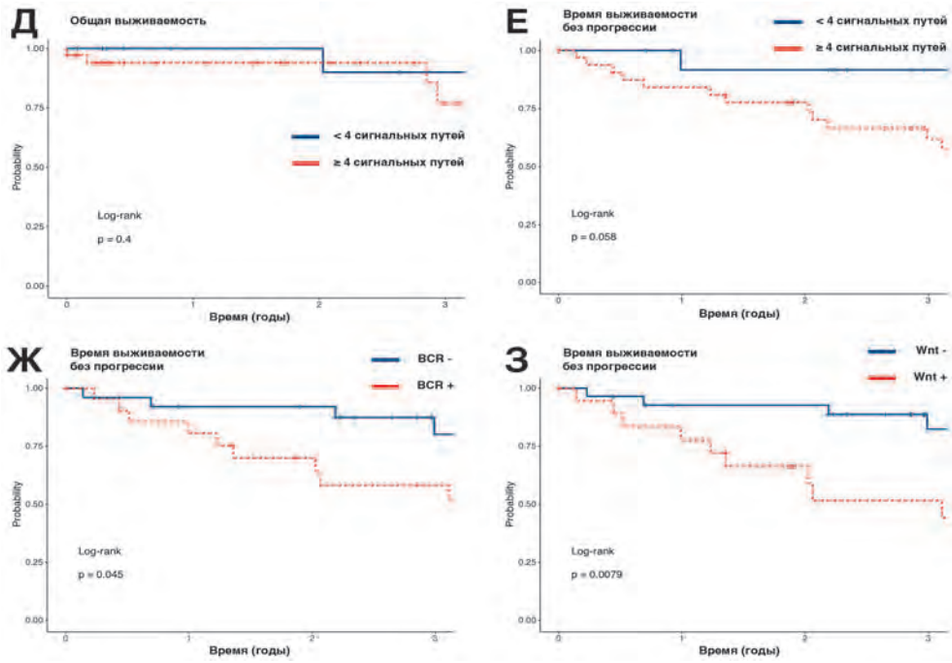
Цель работы. Оценка прогностической значимости активированных сигнальных путей у пациентов с ХЛЛ в отношении показателей: времени до начала первой линии терапии (ВТ1), общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессии (ВБП).

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

Результаты и обсуждение. Выявлена 391 мутация в 80 из 118 генов в образцах ДНК всех исследуемых больных. Функциональный анализ подтвердил значимое обогащение генов в категориях, ключевых для патогенеза ХЛЛ: эпигенетическая регуляция через изменение активности гистонов (GO:0042393, $p = 0,005$) и ДНК-связывающих комплексов (GO:0003677, $p = 1,72E-14$), дисфункция сигнальных путей ($p < 0,001$), а также нарушение регуляции клеточного цикла (WP179, $p = 2,634E-5$; KEGG:04110, $p = 1,048E-6$) и апоптоза (WP3651, log10 (p-значение) = –11,7). Количество функционально измененных сигнальных клеточных путей равнялось 12. Медиана активированных сигнальных путей составила 5 (25-й и 75-й процентили: 4; 6). Наибольшее количество задействованных генов отмечалось в сигнальных путях модификации хроматина (88%), RTK/RAS и контроле клеточного цикла и повреждения ДНК (64% каждый), регуляции транскрипции (58%) и PI3K (50%). Пороговое значение количества активированных сигнальных путей составило 4 (метод максимально выделенной лог-ранговой статистики). Количество

активированных сигнальных путей ≥4 значимо сокращало BT1 (HR 2,4; 95%ДИ: 1,2–4,8; p = 0,019), но не влияло на ОВ (p = 0,114) и ВБП (p = 0,094). Активация сигнального пути PI3K значимо сокращала BT1 (HR 1,9; 95%ДИ: 1,1–3,5; p = 0,045). В то время как для сокращения ВБП значимыми были активация путей BCR (HR 3,2; 95%ДИ: 1,1–10,2; p = 0,05) и Wnt (HR 4,4; 95%ДИ: 1,4–14,3; p = 0,015).

Заключение. Количество задействованных сигнальных путей ≥4 служит маркером сокращения BT1, однако не ассоциировано с показателями выживаемости. Активация различных сигнальных клеточных путей влияет на клинические исходы неодинаково: PI3K путь преимущественно определяет показатель BT1, а BCR и Wnt ассоциированы с более ранней прогрессией заболевания. Полученные данные указывают на целесообразность стратификации пациентов для терапии ингибиторами PI3K и ингибиторами BTK в зависимости от доминирующего сигнального пути.



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

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

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

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

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

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

Таблица. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

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

Примечание: [1] — тест Фишера.

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

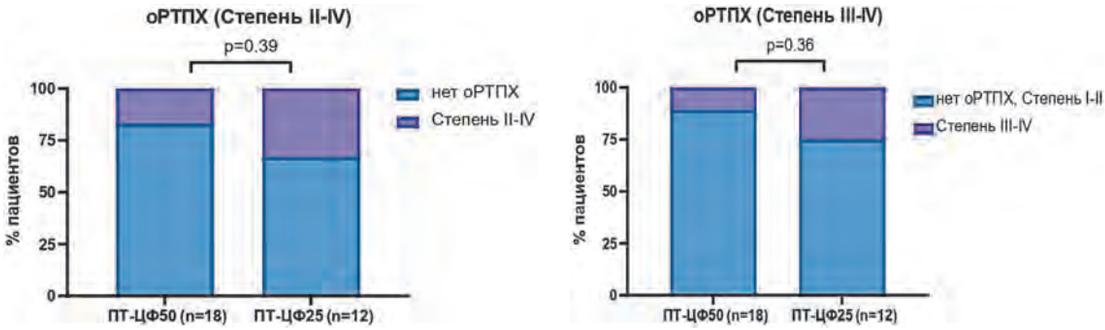


Рис. Влияние дозы пост-ЦФ на вероятность развития острой РТПХ у больных после алло-ТГСК

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

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

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

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

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

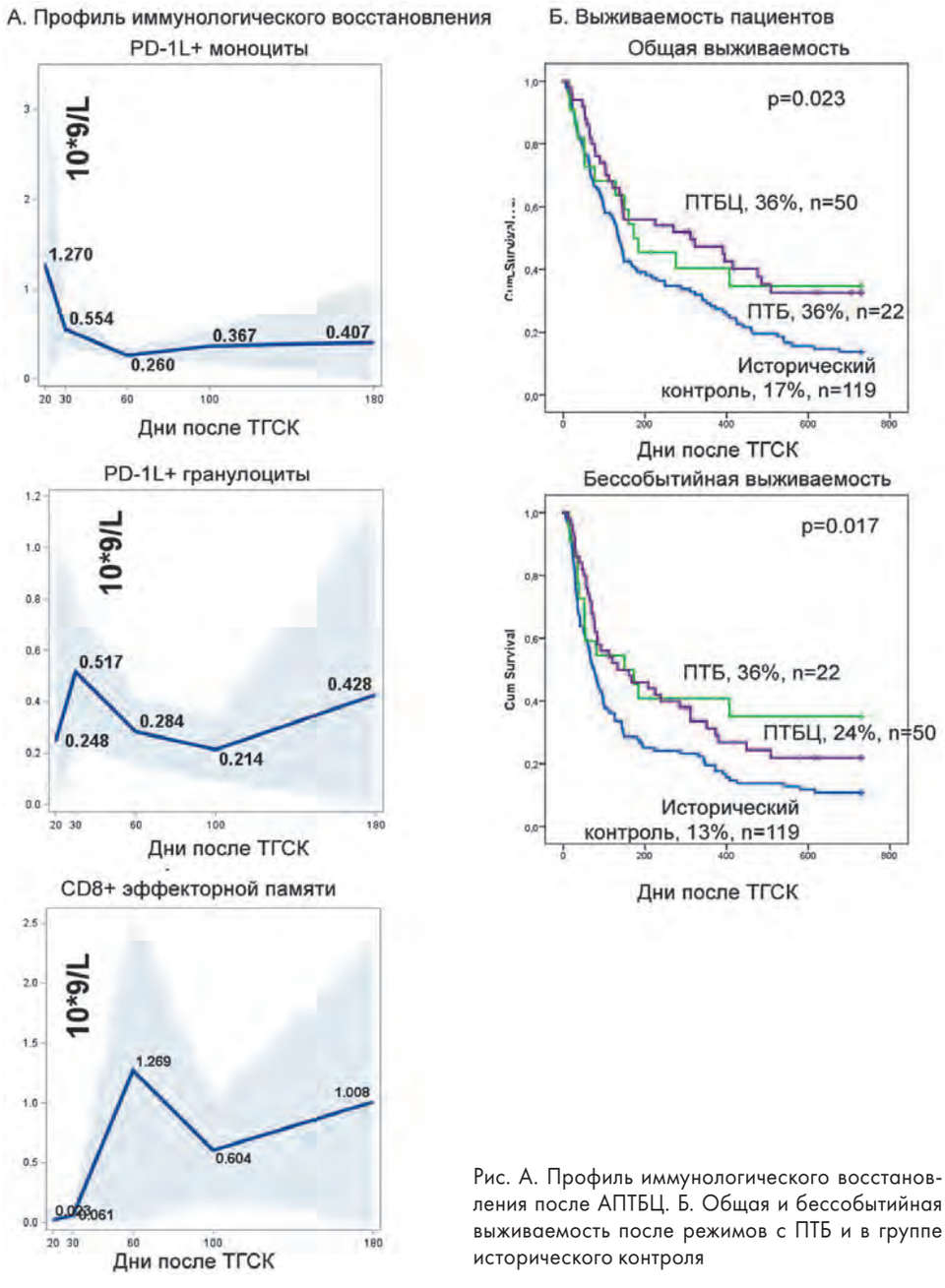


Рис. А. Профиль иммунологического восстановления после АПТБЦ. Б. Общая и бессобытийная выживаемость после режимов с ПТБ и в группе исторического контроля

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

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

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

Результаты и обсуждение. В исследовании монотерапии ПТБ продемонстрирована низкая частота рецидивов после алло-ТГСК 26% (95%CI 11–44), но высокая частота вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (вГЛГ) — 70%, включая тяжелые формы у 20% (n = 30). Летальность без рецидива составила 46%. Продемонстрирован уникальный профиль иммунологического восстановления с ранним выбросом PD-1L+ гранулоцитов и моноцитов и ранним восстановлением Т-эффекторов. Для снижения частоты вГЛГ проведено второе исследование комбинации ПТБ и посттрансплантационного циклофосфамида (ПТБЦ, n = 50). Отмечено снижение частоты вГЛГ до 30%, а вГЛГ 4–5-й степени наблюдался у 4% пациентов, 3-й степени — у 8%. Большинство случаев РТПХ также были ассоциированы с вГЛГ (50% vs 16%, p = 0,02). Все случае тяжелого вГЛГ и РТПХ наблюдались у реципиентов трансплантата от частично совместимого донора. Летальность без рецидива составила 20%. Продемонстрирован схожий паттерн РТПЛ и иммунологического восстановления. Количество PD-1L+ моноцитов на 30-й день периферической крови составило 1,3 ×10⁹/л (95%CI 0–3,4), PD-1L+ гранулоцитов — 0,51×10⁹/л (95%CI 0,24–0,79). Количество эффекторных

Т-лимфоцитов памяти на Д+60 составило 1,3×10⁹/л, что являлось основой улучшенной РТПЛ. Третье исследование стартовало в 2025 году и оценивает комбинацию ПТБЦ и абатацепта (АПТБЦ) 10 мг/кг № 4 у реципиентов от частично совместимого донора. Включено 28 пациентов. Не зафиксировано ни одного случая вГЛГ 4–5-й степени. Летальность без рецидива составила 7%. При миелоидных неоплазиях группы «спасения» двухлетняя общая выживаемость составила 17% в группе исторического контроля, 36% в группе ПТБ, 36% в группе ПТБЦ (p = 0,023), а бессобытийная выживаемость — 13, 36 и 24% (p = 0,017) соответственно (рис. Б). При медиане наблюдения в группе АПТБЦ зафиксировано 11% рецидивов и 7% летальности, не связанной с рецидивом.

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

Моор Ю.В.

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

ГБУЗ НСО «НКЦК»

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

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

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

Результаты и обсуждение. Формирование коморбидной трансфузионно-зависимой когорты новосибирских пациентов способствовало внедрению новых подходов при оказании трансфузиологического пособия — развитию внегоспитальных форм оказания помощи и созданию дневного стационара, а также проведению индивидуального подбора в специализированной лаборатории. Высокие показатели лечения злокачественных новообразований в области онкогематологии привели к увеличению количества пациентов, нуждающихся в трансплантации КМ и ГСК, а также формированию пула доноров, проживающих на территории Новосибирской области и входящих в Федеральный регистр, создали предпосылки для формирования региональных центров иммунологического типирования и заготовки ГСК. Использование существующей материально-технической базы и структуры НКЦК позволило сформировать структурное подразделение — Центр амбулаторной трансфузиологической помощи, в состав которого входят дневной стационар; иммунологический референс-центр; центр заготовки ГСК. Задачи ЦАТП: проведение заместительной трансфузионной терапии в амбулаторных условиях, проведение полного комплекса иммуногематологических и иммуногенетических исследований, осуществление индивидуального подбора компонентов крови для трансфузионно-зависимых пациентов, в том числе с рефрактерностью к трансфузиям; мобилизация ГСК и проведение процедуры лейкафереза у здоровых доноров. За период существования ЦАТП (с 2017 г.) трансфузионная терапия проведена 1847 пациентам с клинической эффективностью для эритроцитов 99,5%, для тромбоцитов — 91,1% без развития посттрансфузионных осложнений. Эффективность индивидуальных подборов для эритроцитов — 99,7%, для концентрата тромбоцитов — 71,4%. Для 19 пациентов (25%) подобран полностью идентичный или частично совместимый донор-родственник, проведено 18 лейкаферезов у 10 доноров.

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

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

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

[1]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»; [2]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [3]СПБГБУЗ «Городская больница № 15»

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

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

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

Результаты и обсуждение. В группе *NPM1*+ ОМЛ все пациенты имели хотя бы одну дополнительную мутацию к *NPM1*+, в среднем 5 мутаций на пациента. Наиболее часто встречались мутации в генах эпигенетических регуляторах и генах, активирующих внутриклеточные сигнальные пути. Мутации генов, ассоциированных с миелодисплазией, обнаружили у 20,0%. Обнаружили, что в дебюте заболевания аллельная нагрузка (АН) мутаций в генах *N/KRAS, PTPN11* и *FLT3-TKD*, обычно была ниже по сравнению с АН мутаций в гене *NPM1*. При исследовании влияния высокой АН мутаций в *NPM1* в дебюте заболевания на общую выживаемость (ОВ) больных (пороговое значение 43%) выявили, что больные с высокой АН в *NPM1* имели тенденцию к ухудшению ОВ (p = 0,129). Выявили, что ОВ менялась в зависимости от количества найденных дополнительных к *NPM1* мутаций — ухудшалась в группе больных, имевших более двух мутаций (p = 0,05). ОВ снижалась у пациентов при наличии мутаций в генах, ассоциированных с миелодисплазией (p = 0,068), у больных с мутациями *FLT3-ITD* (p = 0,070), при сочетании *FLT3-ITD+/DNMT3A+* (p = 0,047). В группе больных высокого риска обнаружено 137 мутаций в 58 из 118 исследованных генов; в 34 генах мутации повторялись более двух раз. Мутации были выявлены у всех пациентов (от 1 до 9).

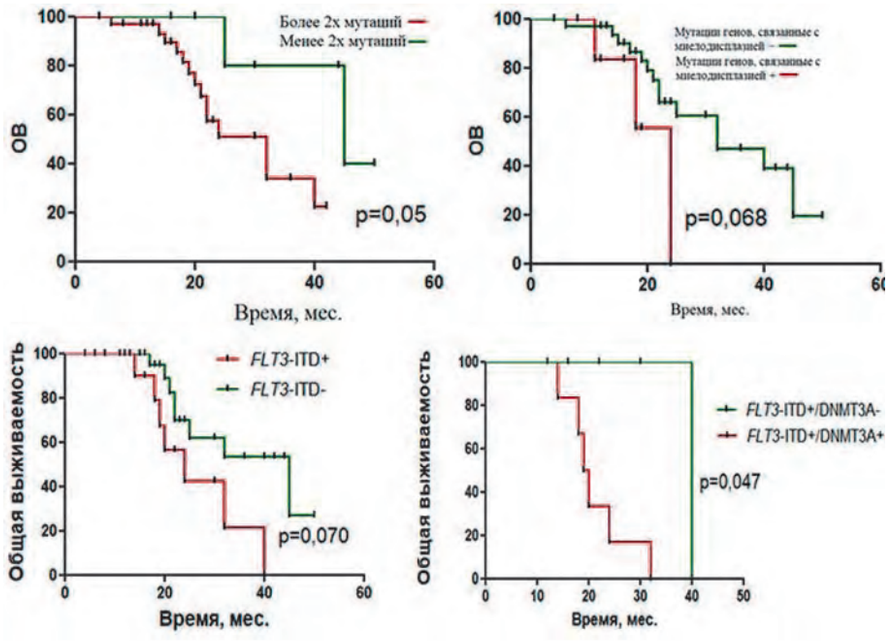


Рис. Прогностическое значение мутаций у больных *NPM1*+ ОМЛ

Наиболее часто встречающиеся мутации были идентифицированы в генах *ASXL1* (34,5%), *DNMT3A* (27,6%), *PTPN11* и *SRSF2* (20,7%), *TP53* (17,2%). Мутации *PTPN11* чаще встречались совместно с мутациями *DNMT3A*, сопровождаясь повышенным уровнем лейкоцитов (p = 0,063 и p = 0,037 соответственно). Мутации *TP53* были связаны с комплексным кариотипом (p = 0,004), а наличие мутаций в *ASXL1* ассоциировалось с IDH1мут и SRSF2мут (p = 0,029 и p = 0,051 соответственно). При анализе связи между числом мутаций и выживаемостью выявлено, что пациенты с шестью и более мутациями имели существенно худший прогноз по общей выживаемости по сравнению с пациентами с меньшим количеством мутаций (10 мес. против 29 мес., p = 0,052). Наличие мутаций в *ASXL1* и *SRSF2* также ассоциировалось с худшей ОВ (p = 0,09 и p = 0,04 соответственно).

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

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

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

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

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

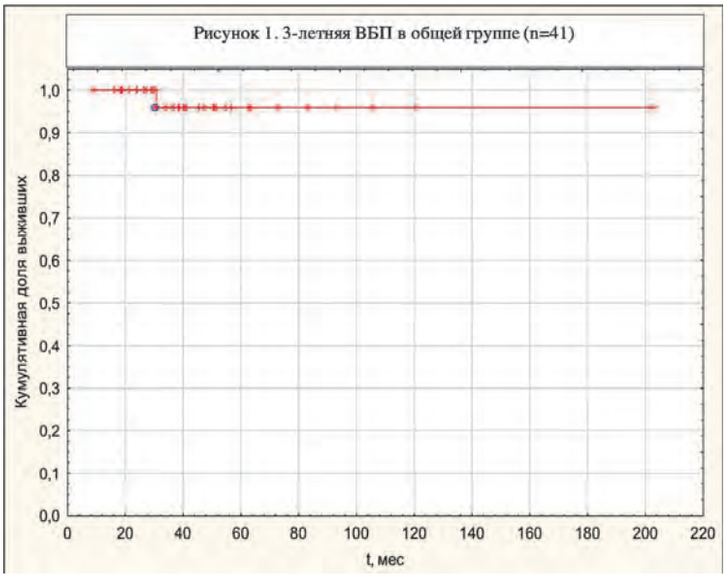


Рис. Трехлетняя ВБП в общей группе пациентов

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

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

1) линия, включавшая в себя даратумумаб ауто-ТГСК;

2) назначение даратумумаба в консолидации и поддержке после ауто-ТГСК;

3) год установления диагноза ММ (2018–2020 vs 2021–2024);

4) эффект на терапию даратумумабом перед ауто-ТГСК (Строгий полный ответ (ПО)+ПО vs Очень хороший ЧО+ЧО).

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

Таблица. Характеристика пациентов

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

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

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

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

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

Результаты и обсуждение. Средняя выживаемость всех ЯСК составила 77% (32–99). Анализ выживаемости отдельных популяций показал: нейтрофилы — 31% (5–73), моноциты — 87% (58–98), лимфоциты — 92% (75–99), CD34⁺ клетки — 94% (81–99,5). Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между процентом жизнеспособных ЯСК и нейтрофилов, с одной стороны, и моноцитов, лимфоцитов и CD34⁺ клеток — с другой. Помимо исходной выживаемости, был проанализирован ряд факторов, влияющих на нее. Было установлено, что снижение выживаемости CD34⁺ клеток отмечено при хранении более 5 лет. Также показано, что плотность ЯСК более $0,5\times10^9$/мл достоверно снижает выживаемость CD34⁺ клеток.

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

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

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ, ЛИМФОМЫ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК ЗОНЫ МАНТИИ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ ЗА ПЕРИОД 2012–2023 ГГ.

ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

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

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

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

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

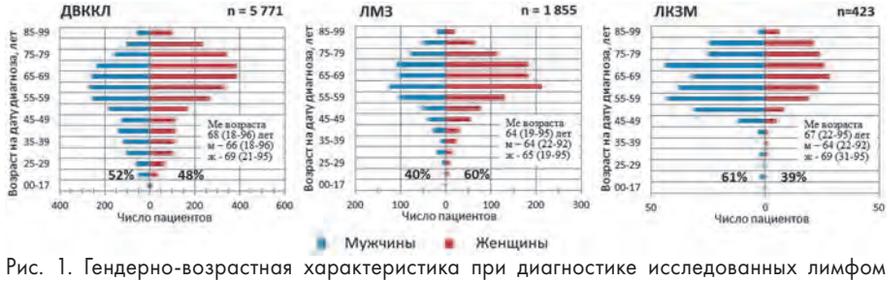


Рис. 1. Гендерно-возрастная характеристика при диагностике исследованных лимфом за 12-летний период

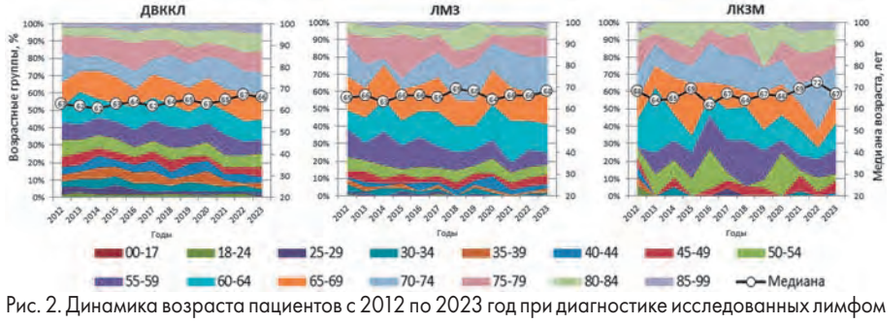


Рис. 2. Динамика возраста пациентов с 2012 по 2023 год при диагностике исследованных лимфом

4884 больных ДВКЛ, 1855 больных ЛМЗ, 423 больных ЛКЗМ. Среди заболевших превалировали женщины — гендерное соотношение 1:1,3 для ДВКЛ, 1:1,5 для ЛМЗ, 1:1,3 для ЛКЗМ. Медиана возраста больных при верификации диагноза ДВКЛ составила 63 года, ЛМЗ — 64 года, ЛКЗМ — 67 лет. Среди мужчин она была ниже, чем среди женщин, — 60 и 65 лет при ДВКЛ, 64 года и 65 лет при ЛМЗ, 64 года и 69 лет при ЛКЗМ (рис. 1). Отмечен прирост за 12 лет доли пациентов 65 лет и старше при диагностике ДВКЛ с 45 до 55%, ЛМЗ — с 51 до 58%, ЛКЗМ — с 55 до 59% (рис. 2). Медиана возраста в когорте всех наблюдаемых больных ДВКЛ выросла с 61 до 65 лет, ЛМЗ — с 64 до 69 лет, ЛКЗМ — с 63 до 69 лет. За 8-летний период до пандемии отмечен рост регистрируемых распространенности и заболеваемости в 2,7 и 1,7 раза соответственно при ДВКЛ, в 1,8 и 1,2 раза при ЛМЗ, в 3,2 и 2,2 раза при ЛКЗМ. В сравнении с 2019 г. в первый год пандемии отмечено замедление роста распространенности вследствие падения заболеваемости на 11% при ДБКЛ, 9% при ЛМЗ и 33% при ЛКМЗ и роста смертности на 21, 79 и 130% соответственно. После пандемии произошел возврат к исходной динамике (рис. 3). Среди больных ДВКЛ 5-летняя ОВ составила 60%, 10-летняя — 48%, медиана ОВ 110 мес., причем у женщин эти показатели были достоверно выше, чем у мужчин — 63 и 51% против 57 и 45% соответственно. У молодых (< 65 лет) пациентов 5- и 10-летняя ОВ (71 и 64%) была значимо выше, чем у пациентов 65 лет и старше (47 и 30%). Среди больных ЛМЗ 5-летняя ОВ составила 65%, 10-летняя — 48%, медиана ОВ 112 мес. Достоверно различались 5- и 10-летняя ОВ женщин (72 и 53%) и мужчин (56%, 40%), пациентов моложе 65 лет (73 и 59%) и старше (57 и 36%). Для ЛКЗМ показана 5-летняя ОВ 52%, 10-летняя — 38%, медиана ОВ 38 мес. У молодых (< 65 лет) пациентов 5- и 10-летняя ОВ (64 и 53%) были значимо выше, чем у пожилых (42 и 25%) (рис. 4).

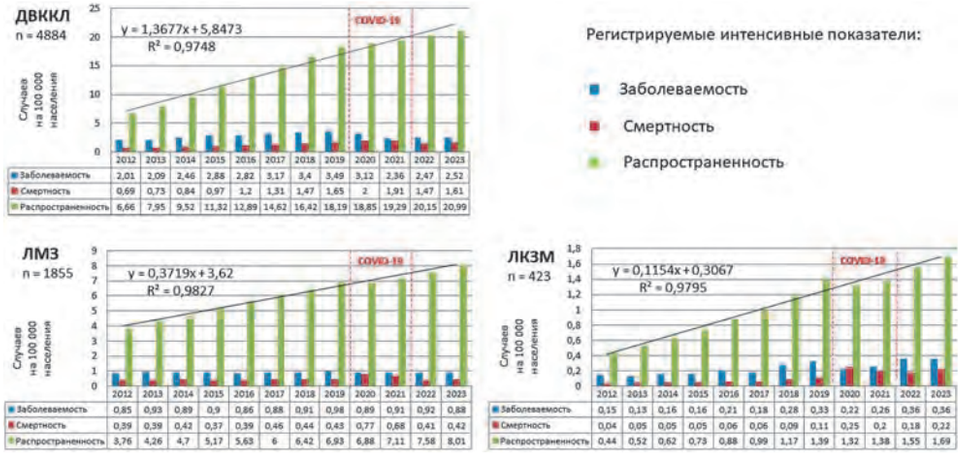


Рис. 3. Динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности исследованных гемобластозов с 2012 по 2023 год (прямые отражают линейные тренды регистрируемой распространенности)

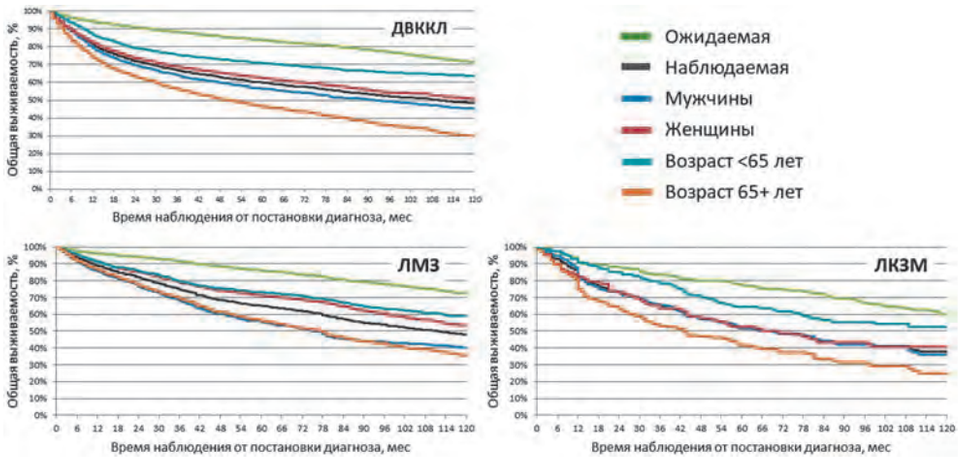


Рис. 4. Общая выживаемость пациентов при исследованных лимфомах: в группах пациентов в целом и в отдельных гендерных и возрастных группах

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

Нестерова Е.С.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Ковригина А.М.[1], Исраилова И.Л.[1], Худовекова А.С.[1], Обухова Т.Н.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

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

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

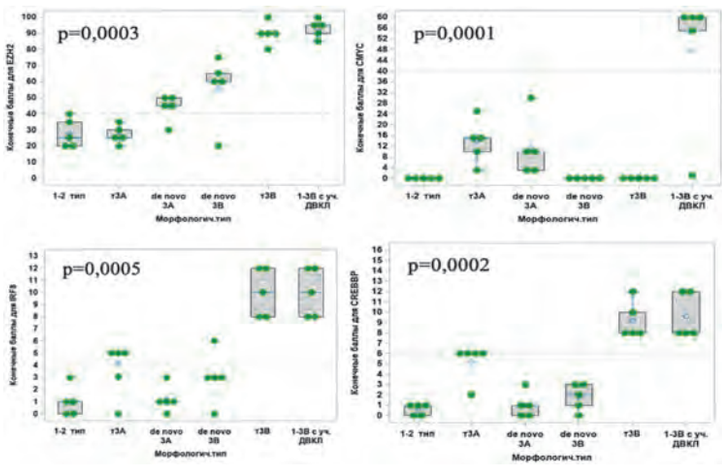


Рис. 1. Экспрессия белков EZH2, c-Myc, IRF8 и CREBBP в биоптате опухоли в зависимости от морфологического варианта ФЛ

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

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

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

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

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

Заключение. Практическое применение иммуногистохимических антител к транскрипционным белкам позволяет дифференцировать морфологические варианты ФЛ *de novo* и с признаками гистологической трансформации. Высокая экспрессия белков EZH2, IRF8, CREBBP, c-Myc в биоптате опухоли указывает на признаки гистологической трансформации, что исключает тактику «наблюдай и жди» и может являться показанием к началу системной химиотерапии.

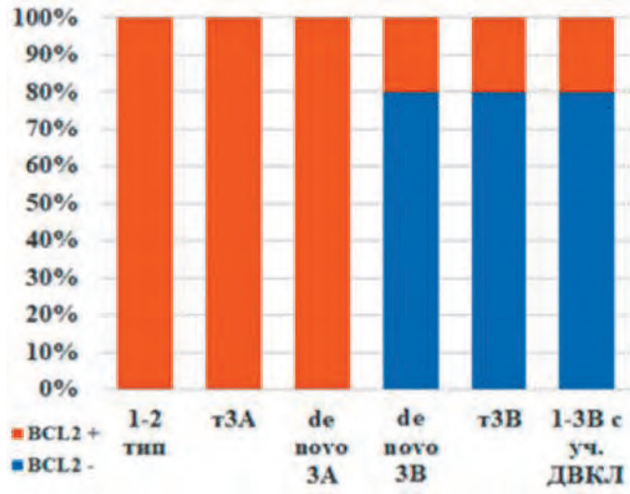


Рис. 2. Экспрессия белков EZH2, IRF8, CREBBP, c-Myc в группах с наличием и отсутствием реаранжировки BCL2

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

МОНОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПРЯМОЙ АНТИГЛОБУЛИНОВЫЙ ТЕСТ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

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

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

Цель работы. Анализ клинического значения моноспецифического прямого антиглобулинового теста.

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

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

Таблица. Характеристика пациентов

Категория	Число больных	Число исследований	Иммуногематологическая картина	N случаев	%
Полиспецифичный ПАГТ положителен, моноспецифический отрицателен	18	20			
АИГА с тепловыми антителами	28	53	IgG/C3d C3d IgG IgG/IgA IgG/IgM/C3d IgG/IgM/IgA/C3d	22 8 14 4 2 3	41,5% 15% 26% 7,5% 3,8% 5,6%
Смешанная АИГА	3	6	IgG/C3d IgG/IgA/C3d	4 2	
АИГА с холодовыми антителами / болезнь или синдром холодовых агглютинов	18	23	C3d IgG IgM/C3d IgG/C3d	17 4 1 1	73% 17% 4% 4%
Синдром Эванса	4	11	IgG IgG/C3d	8 3	
Хронический лимфолейкоз и АИГА	33	52	IgG IgG/C3d C3d IgG3/IgA/C3d	34 14 2 2	65% 265 4% 4%
Хронический лимфолейкоз и положительный полиспецифичный ПАГТ без анемии	6	6	C3d IgG/C3d	4 2	
Лимфомы	9	9	IgG IgG/C3d IgG/IgA/C3d	5 2 2	55% 22% 22%
Миелодиспластические синдромы	27	32	IgG IgG/C3d	27 2	93% 7%
Множественная миелома	6	6	IgG	6	
Множественная миелома и даратумумаб	4	4	IgG	6	
Врожденные анемии	4	4	IgG IgG/C3d	3 1	
ХМПЗ	5	7	IgG	7	
Апластическая анемия без ПНГ клона	2	2	IgG	2	
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	49	66	C3d IgG IgG/C3d	56 6 4	85% 9% 6%
Трудный дифференциальный диагноз	12	14	IgG IgG/IgA C3d	6 2 6	43% 14% 43%
Обследование по поводу тромбоцитопении при нормальном Hb	5	5	C3d IgG/C3d	3 2	
Обследование по другим причинам при нормальном Hb	5	5	C3d	5	
Всего	238	325			

класса IgG. Еще у 12 больных с разными клиническими ситуациями (цирроз печени, болезни почек, аутоиммунные заболевания), без трансфузий в анамнезе, причины анемии были смешанными. Пациенты со смешанными анемиями или неполной картиной МДС (суммарно 10%), составляют диагностическую проблему: обнаружение IgG на эритроцитах у пациентов без трансфузий, имеющих другие причины для анемии, осложняет интерпретацию ПАГТ, создает риск гипердиагностики АИГА. Из 66 тестов, выполненных у 45 пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), эритроциты были покрыты C3d в 85% случаев. Положительный полиспецифический ПАГТ не исключает ПНГ. В 6 случаях тест оказался положителен по IgG (9%) и в 4 случаях — по IgG и C3d (6%). Речь идет о пациентах, получавших гемотрансфузии. Моно-ПАГТ, выполнявшийся при нормальном уровне гемоглобина в рамках обследования по поводу тромбоцитопении и аутоиммунных заболеваний, был положителен преимущественно по C3d, что может отражать фиксацию на эритроцитах иммунных комплексов и клинически незначимую активацию комплемента. В 20 образцах моноспецифический тест оказался отрицателен, не подтвердив данные полиспецифического теста.

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

Никитин Е.А.[1,3], Зиганшин Р.Х.[3], Белякова В.В.[1,3], Римашевская Е.В.[3], Емельянова Э.Б.[1]

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ МОГУТ ОПРЕДЕЛЯТЬ ТЯЖЕСТЬ АУТОИММУННОГО ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

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

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

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

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с тепловой АИГА, у которых серийно проводилось изучение специфичности антиэритроцитарных антител в разгаре и в угасании иммунного конфликта. Элюция проводилась реагентами BioRad по инструкции производителя, определение специфичности антител с помощью панели донорских эритроцитов. С 01.11.2024 по 01.11.2025 было идентифицировано 9 пациентов, у которых имел место гематологический ответ и были доступны данные по специфичности антител. Во всех случаях антитела в разгаре конфликта были направлены против антигенов системы Резус. В динамике у 4 пациентов специфичность поменялась (анти-е —> анти-P/M / анти-C, -S / анти-JKa Lea; анти-C —> анти-JKb Lea), что, по-видимому, обусловлено снижением доминирующего антитела. У 5 пациентов специфичность осталась прежней. Для анализа структуры антител отобрали трех пациентов, где специфичность осталась прежней (таблица). Полученные элюцией антиэритроцитарные аутоантитела после этапа предварительной селекции с помощью магнитных шаров, покрытых G-белком, были подвергнуты масс-спектрометрическому анализу.

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

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

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

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

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

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

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

Результаты и обсуждение. Нейтропения менее 1×10^9/л была у 28 из 38 пациентов. Бактериемия выявлена у 19 пациентов: *Enterococcus faecium* (6), *Escherichia coli* (3), *Klebsiella pneumoniae* (6), *Streptococcus epidermidis* (1), *Staphylococcus aureus* (2), *Staphylococcus capitis* (1). Вегетации на клапанах сердца выявили у 4 (10,5%) из 38 пациентов, причем у 3 из них при ЧПЭХОКГ, у 1 пациента при ЧПЭХОКГ вегетации не выявили, но они были обнаружены на аутопсии. Ни у одного больного с нейтропенией не выявлено вегетаций на клапанах сердца. Среди пациентов с вегетациями на клапанах лишь у одного была бактериемия.

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

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

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ GAIN/AMP1Q21 В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ПРИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. По результатам большинства исследований увеличение количества копий локуса 1q21 (1q+) является независимым фактором плохого прогноза при ММ и включено в системы стратификации риска R2-ISS и MASS. Однако высокая распространенность (до 40%) и частое сочетание с другими цитогенетическими аномалиями (ЦА) затрудняет использование 1q+ для определения высокого риска. В 2024 г. IMWG/IMS представили новое консенсусное определение риска впервые диагностированной множественной миеломы (ВДММ), где 1q+ рассматривается фактором высокого риска только в сочетании с другими прогностически неблагоприятными ЦА — t(4;14), t(14;16), t(14;20) и del1p32. Копийность 1q (gain или amp) в данном определении риска не учитывается.

Цель работы. Оценить прогностическое значение gain и amp1q21 у больных ВДММ.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ когорты из 447 пациентов (224 М и 223 Ж, в возрасте 18–80 лет (Me — 59 лет) с ВДММ из НМИЦ гематологии, у которых имелись исходные данные о ЦА, включая 1q+ [1q21 gain (3 копии) и amp (> 3 копий)], обнаруженных с помощью FISH-исследования в $CD138^+$ клетках костного мозга, и которым индукционная терапия проводилась бортезомиб-содержащими курсами. Показатели общей выживаемости (ОВ) оценивали в группах больных: с gain1q и amp1q в сочетании с ЦА высокого риска (ЦАВР), определенными в результате нашего предыдущего исследования, а также включенными в международные системы стратификации риска — t(4;14), t(14;16), t(14;20), del1p32; без ЦАВР; и в группе с del17p13/TP53: Me наблюдения — 30,6 мес.

Результаты и обсуждение. 1q+ выявлены у 35% больных, из них gain1q — 24%, amp1q — 11%. Статистически значимая ассоциация с ОВ выявлена только у больных с amp1q (рис. 1). При наличии amp1q относительный риск (ОР) неблагоприятного события ОР = 3,25 (1,98–5,32), при наличии gain1q ОР = 1,21 (0,73–2,02), ДИ 95%, P=0,00033. Другие ЦА высокого риска чаще встречались у больных с 1q+: с gain1q — 53%, с amp1q — 58%, без 1q+ — 22% ($p < 0,0001$). Наличие других ЦА высокого риска значимо ухудшало показали ОВ в группе больных с gain1q (ОР = 2,68 (1,04–6,86)), но не оказало достоверного влияния на ОВ больных с amp1q (ОР = 1,59 (0,70–3,59)). При сопоставлении показателей ОВ с группой больных без ЦАВР: у больных с gain1q достоверных различий не получено (ОР = 0,81 (0,74–0,89)); у больных с gain1q в сочетании с другими ЦАВР и в группе с amp1q без других ЦАВР показатели ОВ достоверно ниже (ОР = 2,49 (1,26–4,89) и ОР=3,40 (1,63–7,12), соответственно; $p < 0,0001$) и не различались с показателями ОВ в группе больных с del17p13/TP53 (ОР = 2,42 (1,37–4,27)) (рис. 2).

Заключение. По результатам нашего исследования при выявлении нарушений в локусе 1q21 у больных ВДММ следует учитывать количество дополнительных копий. Наличие трех копий локуса 1q21 (gain1q21) можно отнести к факторам высокого риска только в сочетании с другими прогностически неблагоприятными аномалиями. Амплификация 1q21 (≥4 копий) является фактором высокого риска независимо от наличия любых других цитогенетических аномалий.

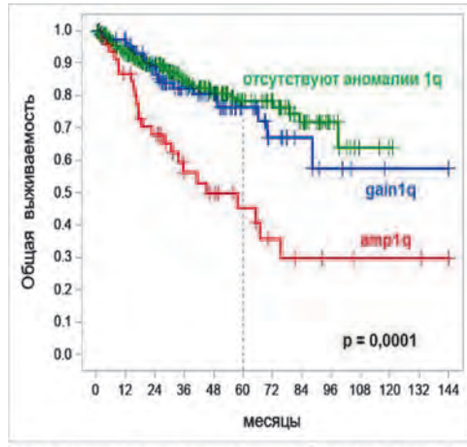


Рис 1. Показатели ОВ в группах больных без нарушений 1q21, с gain1q21 и amp1q21

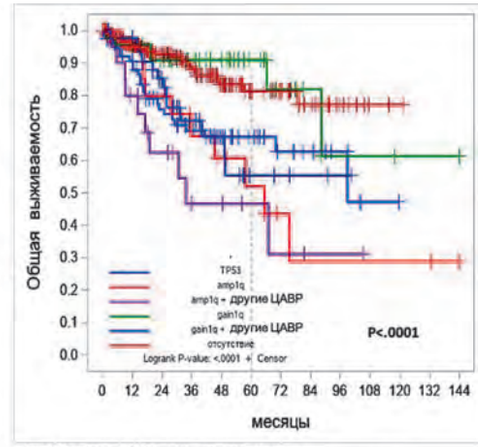


Рис 2. Показатели ОВ в цитогенетических группах.
ЦАВР – цитогенетические аномалии высокого риска; TP53 – del17p13/TP53

Рис. 1 и 2. Общая выживаемость

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОДОЗНОГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

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

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

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

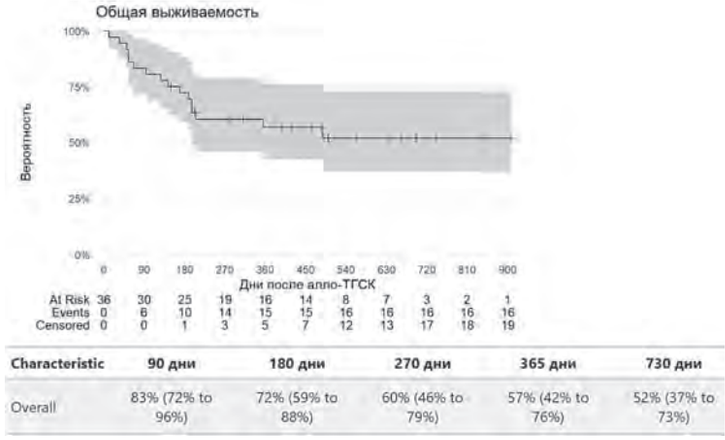
Таблица. Характеристика пациентов

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

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

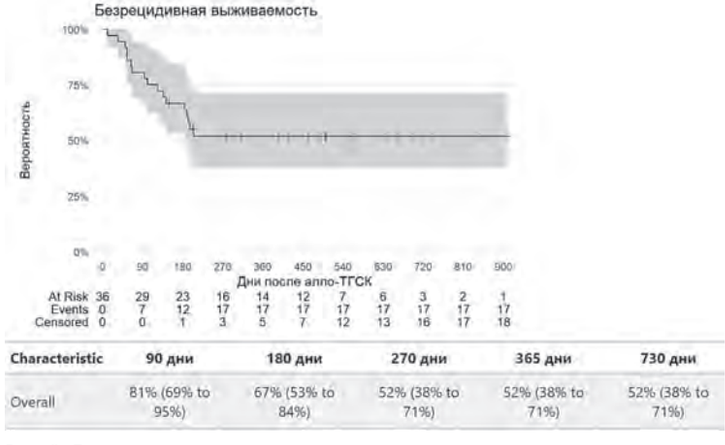
Результаты и обсуждение. Анализ показывает, что 1-летняя общая выживаемость пациентов составила 57% (рис. 1), 1-летняя безрецидивная выживаемость — 52% (рис. 2), частота рецидива основного заболевания была относительно низкой и составила 16,7%, что подтверждает сохранение противолейкозного эффекта трансплантации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

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



Characteristic	90 дни	180 дни	270 дни	365 дни	730 дни
Overall	83% (72% to 96%)	72% (59% to 88%)	60% (46% to 79%)	57% (42% to 76%)	52% (37% to 73%)

Рис. 1. Общая выживаемость



Characteristic	90 дни	180 дни	270 дни	365 дни	730 дни
Overall	81% (69% to 95%)	67% (53% to 84%)	52% (38% to 71%)	52% (38% to 71%)	52% (38% to 71%)

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость

осложнениями. С учетом значимого вклада инфекций в структуру летальных исходов планируется фокус на усилении и стандартизации антимикробной профилактики, ранней диагностике инфекционных осложнений и более детальном мониторинге иммунной реконституции, а также оптимизации противоинфекционного сопровождения в раннем и позднем посттрансплантационном периоде.

Павлова Д.Е.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕНЕНИЕ АВАТРОМБОПАГА ПРИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМАХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

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

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

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

Материалы и методы. Терапия аТПОр на базе ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина была проведена 456 пациентам с диагнозом первичной ИТП, получившим одну или более линий лечения. Из них 11 пациентов в связи с первичной резистентностью к предыдущим аТПОр (ромиплостим и/или элтромбопаг) или в случае потери ответа переключили на аватромбопаг. До назначения препарата только 1 (9%) больной получал элтромбопаг, остальные 10 (91%) — оба препарата, т.е. в этой группе аватромбопаг был третьей линией терапии аТПОр. До аТПОр пациентам было проведено от 2 до 9 линий лечения, 3 (27%) пациентам осуществлена спленэктомия. Медиана времени с момента диагностики заболевания до начала лечения аватромбопагом — 27 (12–730) месяцев, медиана возраста больных перед терапией — 48 (29–78) лет. Медиана длительности применения аватромбопага — 20 (1–56) недель.

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

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

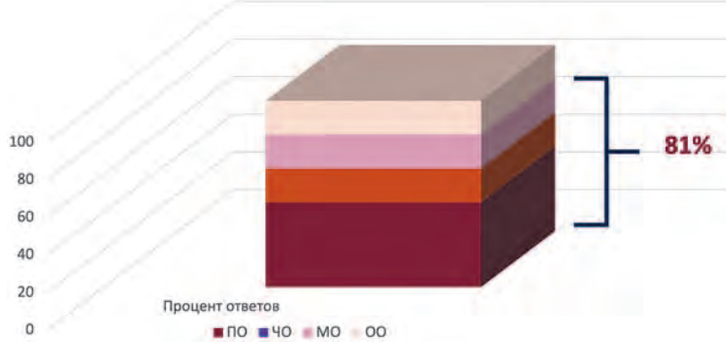


Рис. Распределение тромбоцитарного ответа

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

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ МСК БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

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

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

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

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

Показатель	Доноры	Дебют	Ремиссия	До алло-ТГСК	После алло-ТГСК, мес.			
	(N = 307)	(N = 178)	(N = 91)	(N = 130)	+1 (N = 51)	+2 (N = 25)	+3 (N = 33)	+6 (N = 33)
МСК 2-й пас., ×10⁶	10,2 ± 0,41	8,27 ± 0,78	8,44 ± 0,79	9,02 ± 0,77	6,61 ± 1,01	6,39 ± 1,67	6,47 ± 1,38	6,59 ± 1,01
Нет роста, N (%)	0	39 (22%)	19 (21%)	17 (13%)	23 (45%)	12 (48%)	19 (58%)	10 (30%)
Время до P0, дни	13,7 ± 0,17	15,83 ± 0,42	14,9 ± 0,44	14,97 ± 0,45	19,4 ± 1,12	15,88 ± 0,92	17,68 ± 1,14	19,3 ± 1,6
Время до P3, дни	26,2 ± 0,3	33,51 ± 0,78	29,89 ± 0,59	30,04 ± 0,76	36,92 ± 1,69	30,3 ± 2,15	36 ± 1,94	33,68 ± 1,49
PDL	7,4 ± 0,16	6,95 ± 0,21	7,04 ± 0,31	7,21 ± 0,19	6,69 ± 0,4	5,72 ± 0,75	7,28 ± 1,38	6,7 ± 0,48
Относительный уровень экспрессии генов в МСК								
NFE2L2	2,18 ± 0,18	2,19 ± 0,32	1,83 ± 0,20	3,05 ± 0,23	3,06 ± 0,34	3,65 ± 0,54	2,44 ± 0,32	3,36 ± 0,69
NQO1	3,42 ± 0,41	1,64 ± 0,26	1,21 ± 0,23	2,83 ± 0,27	2,89 ± 0,54	3,37 ± 1,24	2,53 ± 0,7	1,93 ± 0,37
HO1	7,57 ± 1,52	8,68 ± 1,70	5,32 ± 1,33	4,98 ± 0,58	5,03 ± 0,87	3,68 ± 1,59	5,34 ± 2,59	4,32 ± 1,2
GCLC	3,2 ± 0,28	7,54 ± 3,55	3,06 ± 0,75	3,85 ± 0,29	5,43 ± 0,81	6,25 ± 1,62	4,55 ± 0,9	4,98 ± 1,17
HIF1A	1,57 ± 0,12	0,93 ± 0,10	1,35 ± 0,25	1,84 ± 0,27	2,15 ± 0,98	2,48 ± 0,6	1,32 ± 0,34	1,27 ± 0,43
LDHA	3,41 ± 0,26	2,77 ± 0,40	1,87 ± 0,37	3,18 ± 0,33	3,0 ± 0,65	3,89 ± 0,77	3,3 ± 0,84	2,91 ± 0,81
PDGFRA	2,52 ± 0,21	1,76 ± 0,31	2,01 ± 0,24	2,03 ± 0,15	2,0 ± 0,26	2,26 ± 0,35	1,79 ± 0,26	2,9 ± 0,5
PDGFRB	0,44 ± 0,03	0,46 ± 0,06	0,53 ± 0,07	0,5 ± 0,04	0,68 ± 0,15	0,45 ± 0,1	0,44 ± 0,09	0,4 ± 0,06
FGF2	3,42 ± 0,42	3,33 ± 0,59	3,67 ± 0,26	6,6 ± 0,53	11,97 ± 2,61	12,19 ± 4,41	8,25 ± 1,24	15,36 ± 3,78
FGFR1	0,71 ± 0,05	0,53 ± 0,04	0,90 ± 0,24	0,63 ± 0,04	0,87 ± 0,21	0,86 ± 0,2	1,16 ± 0,39	1,16 ± 0,25
FGFR2	1,29 ± 0,08	1,87 ± 0,34	1,44 ± 0,21	1,28 ± 0,13	1,05 ± 0,22	1,31 ± 0,49	1,38 ± 0,51	2,49 ± 0,68
ANG1	2,61 ± 0,37	1,14 ± 0,25	1,12 ± 0,35	2,23 ± 0,25	2,01 ± 0,40	1,59 ± 0,58	1,71 ± 0,44	3,2 ± 1,05
VEGFA	2,58 ± 0,25	1,34 ± 0,13	1,87 ± 0,34	1,91 ± 0,12	2,18 ± 0,32	2,49 ± 0,5	3,16 ± 0,82	3,27 ± 0,43

Результаты и обсуждение. Способность к росту МСК пациентов сильно снижена: во-первых, не из всех образцов костного мозга удается получить культуры МСК; во-вторых, в тех образцах, в которых получен рост, снижена суммарная клеточная продукция, особенно выраженно после алло-ТГСК; в-третьих, увеличено время до достижения конфлюентности после посадки (время до P0), что, скорее всего, связано со снижением концентрации МСК в костном мозге. При этом время удвоения популяции (PDL) практически не изменено, то есть нет нарушений митотического цикла. После лечения компенсаторно возрастает экспрессия гена основного ростового фактора МСК — FGF2. Однако экспрессия генов его рецепторов не изменяется и восстановления ростовых характеристик МСК не наблюдается. В дебюте заболевания в МСК больных снижен относительный уровень экспрессии гена фактора роста сосудов — VEGF, по мере лечения он восстанавливается, а после алло-ТГСК превышает значения такового в клетках здоровых доноров, что также может носить компенсаторный характер. Экспрессия гена гемоксигеназы (HO1) повышается в дебюте заболевания, снижается в ремиссии и остается сниженной на всех сроках после алло-ТГСК. Этот белок — один из основных антиоксидантов в клетке, снижение экспрессии его гена свидетельствует о нарушении адаптации МСК к стрессу. Снижается экспрессия NQO1 — фермента, предохраняющего клетки от окислительного стресса. Экспрессия HIF1A и LDHA снижена в дебюте и ремиссии заболевания. Таким образом, и аэробное, и анаэробное дыхание угнетено. Несмотря на то что никакие функции стромальных клеток не выпадают полностью, их способность поддерживать кроветворение сохраняется, но снижена и не восстанавливается в процессе терапии.

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

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

ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПЛЕЧЕВОГО И ЛОКТЕВОГО СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. В анализ включены 40 пациентов с установленным диагнозом гемофилия А и гемофилия В. Медиана возраста составила 36,5 (19–54) года. Представлен опыт 40 эндопротезирований (33 первичных, 7 ревизионных) у 40 больных (у 36 — гемофилия А, у 4 — гемофилия В) в возрасте от 18 до 54 лет. У 90% больных имелись положительные антитела к гепатиту С. Выполнено 25 эндопротезирований плечевых суставов, 15 — локтевых суставов. Средняя продолжительность «выживаемости» эндопротезов составила 8 лет (от 4 месяцев до 15 лет). У 2,8% больных потребовалось ревизионное эндопротезирование, из них у 5,5% установлена асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, у 2% — глубокая инфекция. Трансфузии компонентов крови не понадобились ни одному пациенту. В послеоперационном периоде проводилась гемостатическая терапия препаратами фактора VIII И IX соответственно заболеванию, антибиотикопрофилактика. Несмотря на повышенные риски развития осложнений у больных гемофилией, эндопротезирование является единственным эффективным методом в лечении терминальной стадии артропатии. У больных гемофилией

необходим индивидуализированный подход в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии.

Результаты и обсуждение. Однако проводить эндопротезирование больным гемофилией необходимо в специализированном учреждении при наличии опыта лечения таких пациентов. Более того, при высоком риске развития осложнений при эндопротезировании у больных гемофилией необходим индивидуализированный подход в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии во время операции и в послеоперационном периоде.

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

Пичугина А.А.[1], Кузьмина Л.А.[1], Васильева В.А.[1], Королева О.М.[1], Покровская О.С.[1], Овсянникова Л.С.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Гальцева И.В.[1], Кохно А.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

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

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

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

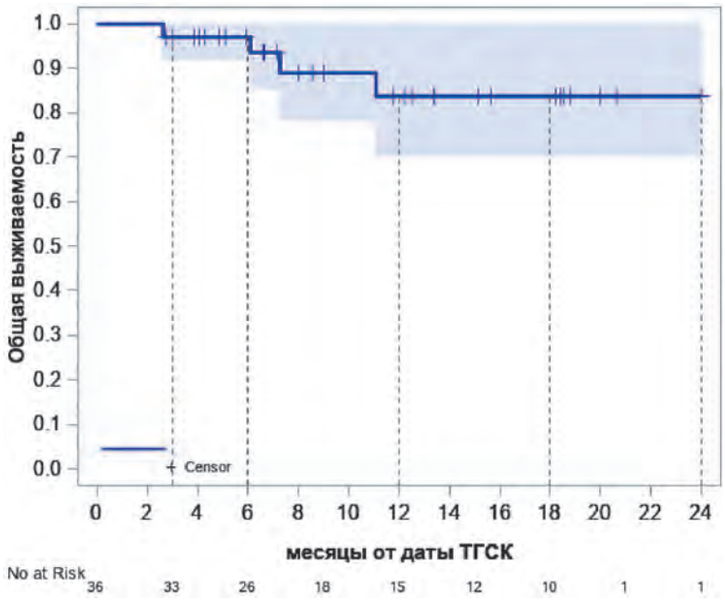


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

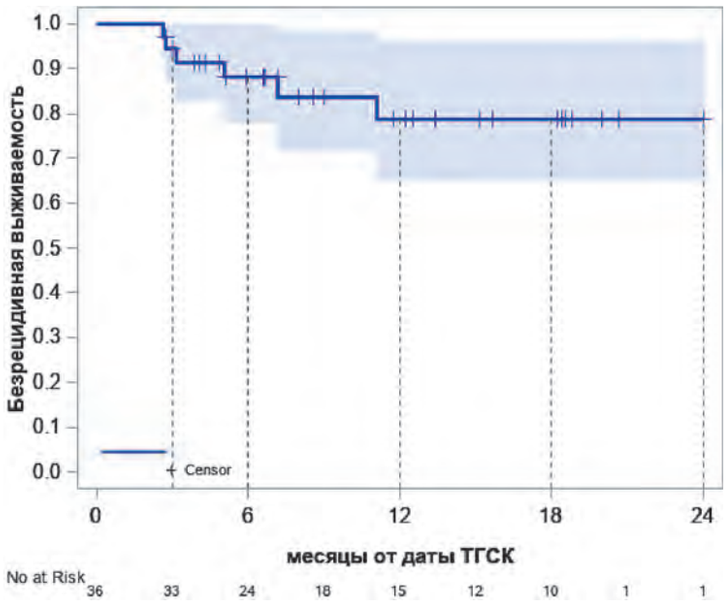


Рис. 2. Вероятность безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

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

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

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

Таблица. Характеристика пациентов (n = 36)

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

медиана времени до рецидива заболевания после алло-ТГСК составила 125 дней (от 84 до 219 дней), после начала курсов — 60 дней (от 38 до 106 дней). Два пациента погибли от инфекционных осложнений. После начала поддерживающей терапии не было отмечено случаев острой РТПХ II–IV степени. Хроническая РТПХ развилась у 5 пациентов; вероятность развития хронической РТПХ через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 26%. Гематологическая токсичность II–IV степени зафиксирована у 4 пациентов. Вероятность безрецидивной выживаемости через 12 месяцев после алло-ТГСК составила 79%, вероятность рецидива — 14%.

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

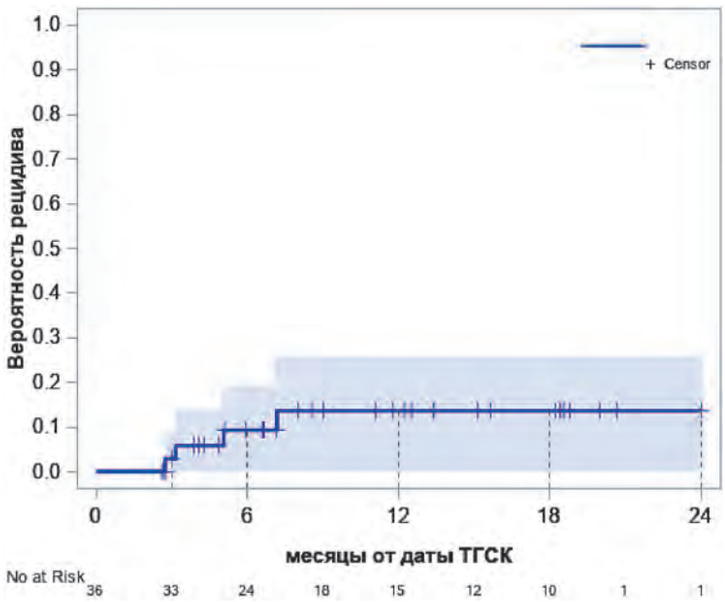


Рис. 3. Вероятность рецидива у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

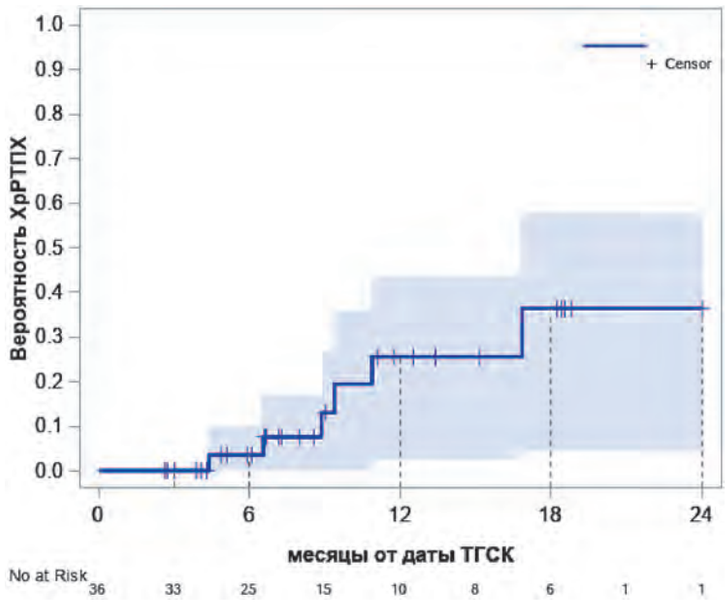


Рис. 4. Вероятность хрРТПХ у больных с ОМЛ и МДС после алло-ТГСК на фоне терапии селективными ингибиторами Bcl-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами

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

РАЗРАБОТКА И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ТАРГЕТНОГО ИНГИБИТОРА ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРОТИВ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]НИУ ВШЭ, Санкт-Петербург

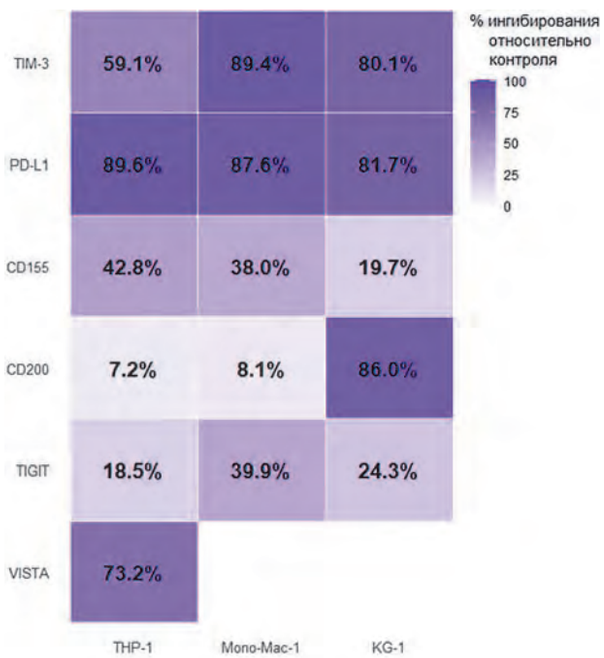


Рис. 1. Ингибирование экспрессии контрольных иммунных точек соединением PU-001 (200 мкМ). Данные представлены как средние значения доли ингибирования от контроля

Введение. Перспективной терапевтической стратегией при миелодиспластическом синдроме (МДС) с высоким риском перехода в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является ингибирование белков иммунных контрольных точек (ИКТ), гиперэкспрессированных на опухолевых клетках. *In vitro* скрининг внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих поверхностную экспрессию иммунных чекпойнтов, идентифицировал Akt-протеинкиназу в качестве потенциальной мишени для фармакологического воздействия. В рамках разработки новых малых молекул, направленных на ингибирование Akt и обладающих анти-ИКТ-активностью, было получено лидерное соединение PU-001.

Цель работы. Исследование биологической активности соединения PU-001, включая оценку его цитотоксичности, селективности, способности ингибировать поверхностную экспрессию белков ИКТ, а также оценку фармакодинамической активности *in vivo*.

Материалы и методы. Цитотоксичность PU-001 оценивали на линиях ОМЛ (THP-1, Mono-Mac-1, KG-1) путем двойного окрашивания аннексином V и DRAQ7. Селективность воздействия на Akt-зависимые пути анализировали методами иммуноблоттинга и ИФА на линиях ОМЛ и периферических мононуклеарах здоровых доноров. Поверхностную экспрессию ИКТ в линиях ОМЛ и образцах костного мозга пациентов с МДС определяли методом проточной цитометрии. Эффективность *in vivo* исследовали в модели NSG-M3 с введением люциферазной THP-1 и донорских мононуклеаров, оценивая эффект гистологически. Статистический анализ проводили критерием Манна — Уитни при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. PU-001 проявил ограниченную дозозависимую цитотоксичность во всех исследованных линиях

ОМЛ (n = 3). При 100 мкМ доля аннексин V$^+$ клеток увеличивалась на 5,8 ± 7,46% (THP-1), 7,5 ± 2,52% (Mono-Mac-1) и 2,3 ± 3,75% (KG-1); при 200 мкМ — на 16,0 ± 6, 30,6 ± 3,35 и 10,7 ± 6,92%. Также соединение продемонстрировало свойства селективного ингибитора Akt: по данным ИФА оно снижало киназную активность Akt на 67–73% в линиях ОМЛ, а по данным иммуноблоттинга избирательно подавляло фосфорилирование ключевых мишеней pFOXO3 (84%) и pGSK-β (35%) в периферических мононуклеарах здоровых доноров. PU-001 значимо уменьшал экспрессию ИКТ в линиях ОМЛ. Для TIM-3 (n = 3) подавление фиксировалось при 200 μM: в THP-1 (p = 0,0294), Mono-Mac-1 (p = 0,0286) и KG-1 (p = 0,0286). Для PD-L1 (n = 3) эффект был значим при 100 и 200 μM в THP-1 (p = 0,0286), при 200 μM в Mono-Mac-1 (p = 0,0286) и на всех дозах (50–200 μM) в KG-1 (p = 0,0286). Отмечалось также снижение CD155, TIGIT, CD200 и VISTA (рис. 1). В CD45$^+$HLA-DR$^+$ клетках костного мозга пациентов с МДС (n = 15) соединение PU-001 подавляло PD-L1 при 100 и 200 мкМ (p = 0,040; p = 0,014), а для TIM-3 наблюдалась тенденция при 200 мкМ (p = 0,068). В модели NSG-M3 при сравнении доз препарата 10, 20 и 200 мг/кг № 3 выявлено минимальное снижение опухолевой инфильтрации печени и селезенки при дозе 20 мг/кг, значимый патоморфологический ответ в дозе 200 мг/кг, отсутствие эффекта в дозе 10 мг/кг (рис. 1).

Заключение. Разработан и синтезирован новый Akt ингибитор PU-001 с фармакологической активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении ОМЛ и МДС.

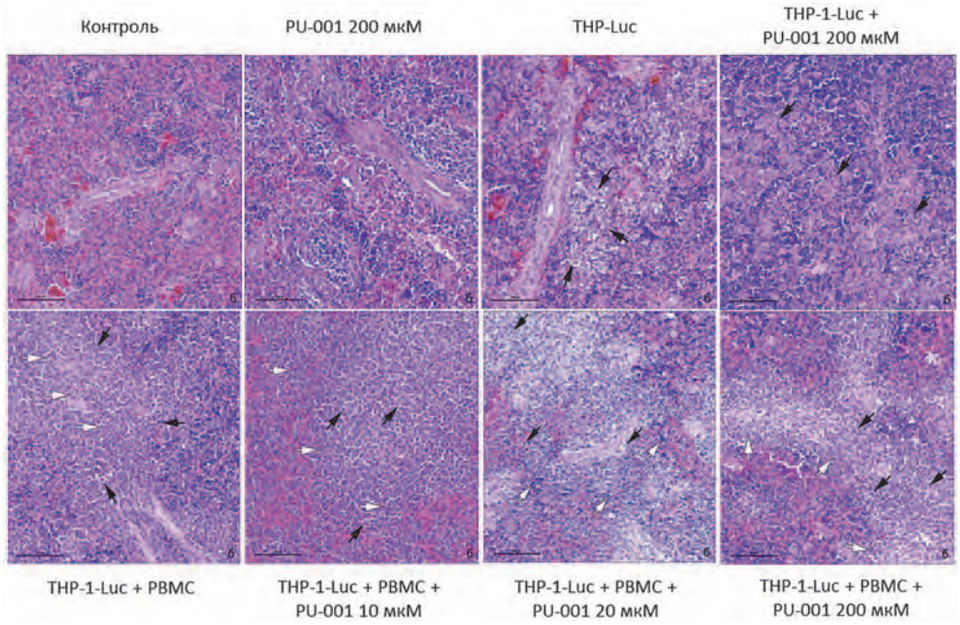


Рис. 2. Селезенка экспериментальных мышей линии NSG-SGM3. Черная стрелка — инфильтрация опухолевыми клетками. Белая стрелка — инфильтрация PBMC. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100×

Поденок А.В., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АВАТРОМБОПАГА ПРИ ХИМИОТЕРАПИЯ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Химиоиндуцированная тромбоцитопения является частым осложнением системной противоопухолевой лекарственной терапии, повышающим риск кровотечений, а также способствующим увеличению длительности межкурсового периода, что может негативно сказываться на непосредственных и отдаленных онкологических результатах ввиду снижения дозовой и временной интенсивности специфической терапии. Агонисты рецепторов тромбопоэтина (TPO-RA) в настоящее время рассматриваются как один из перспективных способов профилактики САТ, однако данные по эффективности аватромбопага в рутинной клинической практике ограничены.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность профилактического применения аватромбопага у пациентов с химиотерапия-индуцированной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов, получавших повторные курсы химиотерапии. Аватромбопаг назначался профилактически в дозе 40 мг/сут. в течение 5–10 дней. Оценивали выраженность геморрагического синдрома, потребность в трансфузиях тромбоцитарного концентрата и длительность отсрочек следующего курса химиотерапии.

Результаты и обсуждение. Результаты:

- Частота геморрагического синдрома снизилась с 55 до 11%.
- Потребность в трансфузиях тромбоцитов уменьшилась с медианы 3 до 2 доз.
- Длительность отсрочек химиотерапии сократилась с 11 до 0 дней.
- У отдельных пациентов отмечался клинически значимый прирост уровня тромбоцитов (до 79×10^9/л).

Заключение. Профилактическое применение аватромбопага способствует уменьшению частоты кровотечений, снижению потребности в трансфузиях компонентов крови, а также способствовало своевременному началу очередного курса/цикла системной терапии. Препарат потенциально обладает значимым клиническим потенциалом как одно из средств сопроводительной терапии в парадигме коррекции тромбоцитопении.

Познякова Ю.М., Пшеничникова О.С., Клебанова Е.Е., Галстян Г.М., Сурин В.Л.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *ADAMTS13* У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ (ВТТП) В РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. вТТП — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, встречающееся с частотой <1:1 000 000 человек. Для его обострения характерны тромбоцитопения потребления, микроангиопатическая гемолитическая анемия и дисфункция различных органов и систем. Причиной развития ТТП является дефицит металлопротеиназы ADAMTS13, кодируемой геном *ADAMTS13*. Генетическая диагностика позволяет отличить вТТП от приобретенной ТТП.

Цель работы. Установить спектр мутаций гена *ADAMTS13* в российской популяции больных вТТП.

Материалы и методы. Диагноз ТТП устанавливали на основании клинической картины и активности *ADAMTS13* в плазме крови <10%. Всего ТТП была выявлена у 126 пациентов. Генетический анализ проведен 45 неродственным пациентам с подозрением на вТТП. ДНК выделяли из клеток крови фенол-хлороформным методом, и все 29 экзонов *ADAMTS13* исследовали с помощью секвенирования по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. 15 человек идентифицировано 14 различных патогенных нарушений в гене *ADAMTS13*, обуславливающих развитие вТТП, два — в гомозиготном состоянии (таблица). Среди

них 2 мутации сдвига рамки считывания — p.Cys1067SerfsTer30 (у 3 пациентов) и p.Glu1326ArgfsTer6 (у 7 пациентов), 9 миссенс-мутаций (p.Arg1060Trp встретилась у 7 пациентов, все остальные — по одному разу), одна нонсенс мутация p.Ser447Ter и две мутации в зоне сплайсинга — c.414+2T>A и c.987+5G>A. Среди выявленных мутаций три оказались новыми: p.Asp235Gly, p.Ser447Ter и c.824+5C>G. Анализ *in silico* показал их патогенность. Доля вТТП составила 12% от всех случаев ТТП. Для нозологий со столь низкой частотой встречаемости, как вТТП, добавление информации по популяционным спектрам и новым вариантам важно, поскольку позволяет лучше понять патогенез заболевания. Описанный спектр патогенных вариантов российской популяции преимущественно совпадает с таковым, описанным для мировой популяции. Варианты p.Glu1326ArgfsTer6 и p.Arg1060Trp, распространенные во многих европейских популяциях, являются мажорными и в России. Вариант p.Cys1067SerfsTer30, ранее описанный для Японии и Саудовской Аравии, вместе с европейскими мажорами составил группу наиболее часто встречающихся патогенных вариантов в настоящем исследовании. Хотя бы одна из этих мутация встречалась практически у каждого пациента, только один человек не имел ни одной из них (таблица).

Заключение. Тестирование генетических изменений в *ADAMTS13* является значимым диагностическим методом, помогающим разграничить врожденную и приобретенную формы ТТП, различающиеся подходами к профилактике и лечению. В силу большого размера гена *ADAMTS13* секвенирование по Сэнгеру занимает длительное время, что критично при неустановленной форме ТТП. Идентификация ключевых мутаций позволяет разрабатывать быстрые генетические тесты на основе аллель-специфической ПЦР. На основании полученных данных разрабатываются аллель-специфические ПЦР-системы для выявления вариантов p.Arg1060Trp, p.Cys1067SerfsTer30 и p.Glu1326ArgfsTer6, что позволит осуществлять диагностику в ТТП в течение одного дня.

Таблица. Выявленные мутации гена *ADAMTS13*

Пациент	Пол	Возраст	Патогенный вариант *ADAMTS13*	
AD2	М	36	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Asp235Gly
AD4	Ж	21	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Arg1060Trp
AD6-1	М	11	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Cys1067SerfsTer30
AD8	Ж	31	p.Trp387Ser	p.Arg1060Trp
AD22	Ж	23	p.Arg1060Trp	p.Arg1060Trp
AD24	М	34	p.Arg116Pro	p.Arg1060Trp
AD26	Ж	30	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Glu1326ArgfsTer6
AD31	Ж	34	p.Arg498Cys	p.Arg692Cys
AD34	Ж	38	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Ser447Ter
AD38	Ж	25	p.ser367Cys	p.Cys1067SerfsTer30
AD41	М	18	p.Glu1326ArgfsTer6	c.414+2T>A
AD43	Ж	21	p.Met249Lys	p.Arg1060Trp
AD48	Ж	34	c.987+5G>A	p.Arg1060Trp
AD59	Ж	20	p.Asp543Tyr	p.Arg1060Trp
AD62	Ж	33	p.Glu1326ArgfsTer6	p.Cys1067SerfsTer30

Пономарев Р.В.[1,2], Чавынчак Р.Б.[1], Сысоева Е.П.[1], Белякова А.Д.[1], Галимова М.Т.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Лукина Е.А.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕГО РЕЖИМА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

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

Введение. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой является современным стандартом лечения болезни Гоше. В Российской Федерации ЗФТ проводится у 295 взрослых пациентов с болезнью Гоше (что составляет 92% больных, получающих патогенетическую терапию), при этом доля пациентов, получающих ЗФТ в поддерживающем режиме, составляет 55%. К 2025 г. медиана продолжительности поддерживающего режима ЗФТ составила 8,8 года, что определяет необходимость оценки отдаленных результатов данного режима лечения.

Цель работы. Оценить эффективность длительной ЗФТ в поддерживающем режиме у пациентов с болезнью Гоше.

Материалы и методы. В исследование включено 163 взрослых пациента с болезнью Гоше I типа, достигших целей лечения на фоне применения стандартного режима ЗФТ (рекомбинантная глюкоцеберозидаза 15–30 Ед/кг × 2 раза в месяц) и переведенных на поддерживающий режим лечения (рекомбинантная глюкоцеберозидаза 15–20 Ед/кг × 1 раз в месяц) в период с 2015 по 2025 г. Динамика основных маркеров активности заболевания (концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов, размеры селезенки, концентрация гликозилсфингозина, индекс активности болезни Гоше) оценена с помощью усредненных регрессионных зависимостей с использованием обобщенных линейных моделей.

Результаты и обсуждение. На момент проведения анализа у 134 пациентов (82,3%) длительная ЗФТ в поддерживающем режиме оценена как эффективная. В этой группе пациентов сохраняется стабильным значение индекса активности болезни Гоше (рис. 1), отсутствует тенденция к снижению количества тромбоцитов, увеличению размеров селезенки и повышению концентрации

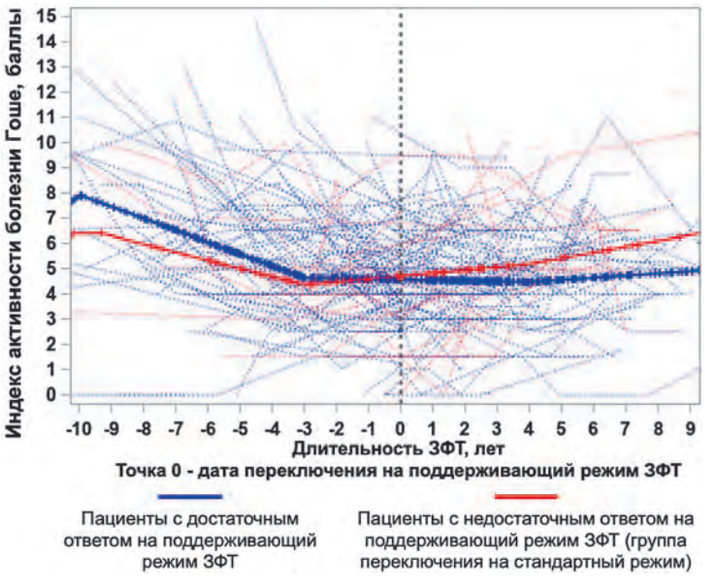


Рис. 1. Динамика индекса активности болезни Гоше на фоне поддерживающего режима ЗФТ

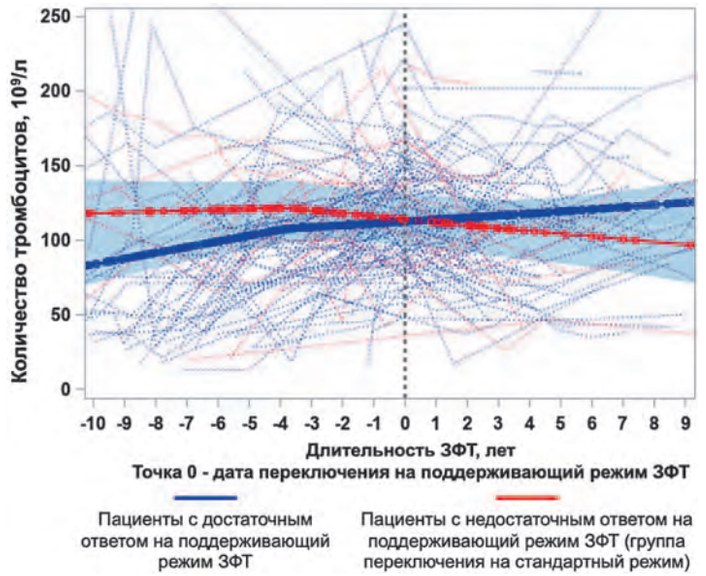


Рис. 2. Динамика количества тромбоцитов на фоне поддерживающего режима ЗФТ

гликозилсфингозина, однако регистрируется достоверное снижение концентрации гемоглобина у мужчин (p = 0,014, степень снижения расценена как клинически незначимая). Двадцать девять пациентов (17,7%) были возвращены на стандартный режим ЗФТ в связи с увеличением активности заболевания (медиана длительности поддерживающего режима ЗФТ — 61,4 мес.), что проявлялось снижением показателей гемоглобина и тромбоцитов (рис. 2), увеличением размеров селезенки и индекса активности болезни Гоше (рис. 1). Была выявлена достоверная взаимосвязь между возрастом пациента в момент диагностики болезни Гоше (p = 0,0063) и возрастом пациента при переключении на поддерживающий режим ЗФТ с вероятностью возврата на стандартный режим терапии (p = 0,0013) (рис. 3, 4), в то время как показатели гемоглобина, тромбоцитов, индекса активности заболевания и степень спленомегалии при переключении на поддерживающий режим не продемонстрировали достоверной связи с эффективностью последующей терапии.

Заключение. ЗФТ в поддерживающем режиме у взрослых пациентов с болезнью Гоше характеризуется высокой эффективностью, что проявляется стабилизацией показателей активности заболевания у подавляющего числа пациентов. Факторами, ассоциированными с недостаточным ответом на поддерживающий режим ЗФТ, являются возраст диагностики болезни Гоше <20 лет и возраст переключения на поддерживающий режим ЗФТ <35 лет.

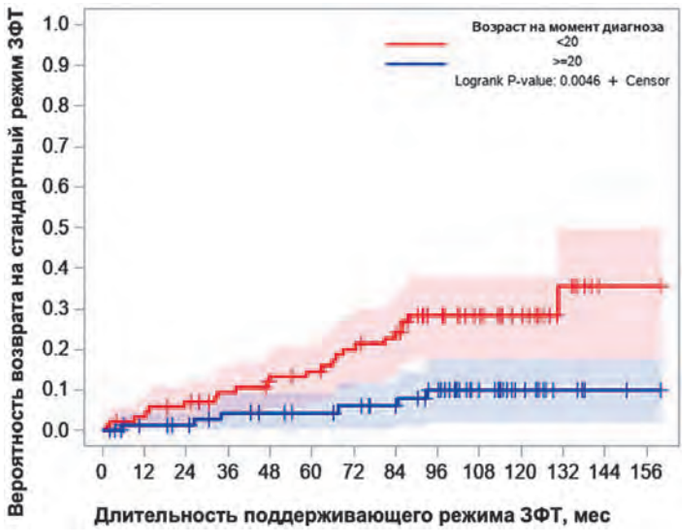


Рис. 3. Вероятность возврата на стандартный режим ЗФТ в зависимости от возраста диагностики болезни Гоше

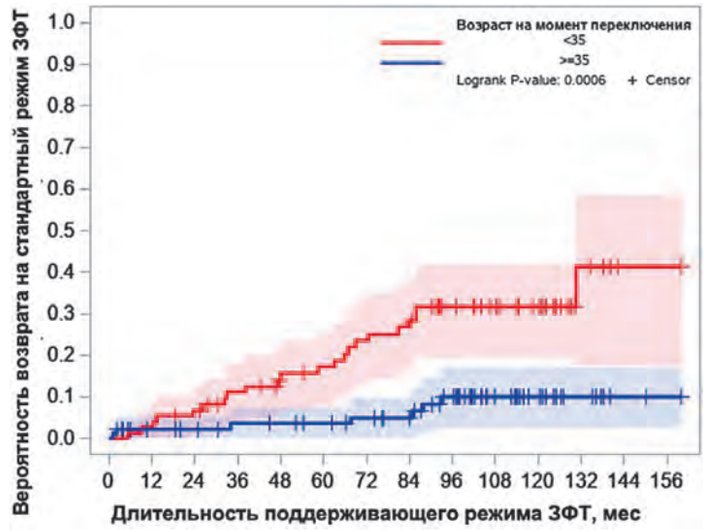


Рис. 4. Вероятность возврата на стандартный режим ЗФТ в зависимости от возраста переключения на поддерживающий режим ЗФТ

Попова М.О., Акопов А.Л., Мишра Р.П., Швецов А.Н., Рогачева Ю.А., Кондрашов М.А., Тихомирона П.А., Хорошева П.К., Николаев И.Ю., Заграничнов В.Д., Каргабаева А., Гусак А.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Эффективность и безопасность хирургического лечения инвазивных микозов (ИМ) легких после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) не определена, опубликованы единичные случаи хирургического лечения.

Цель работы. Мы представляем крупнейший опыт хирургического лечения ИМ легких после алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика реципиентов алло-ТГСК с ИМ легких, которым проведено хирургическое лечение

Характеристики пациентов	n = 12 (%)
Тип донора	
Неродственный донор, полностью совместимый	2 (16,7)
Неродственный донор, частичная несовместимость	5 (41,7)
Родственный, полностью совместимых донор	1 (8,3)
Родственный, гаплоидентичный донор	4 (33,3)
Режим кондиционирования	
MAC	4 (33,3)
RIC	8 (66,7)
Инвазивные микозы легких	
Инвазивный аспергиллез	5 (41,7)
Мукормикоз	4 (33,3)
Мукормикоз + Инвазивный аспергиллез	3 (25)
Двустороннее поражение легких	6 (50%)
Медиана дня развития ИМ после алло-ТГСК, дни	96 (21–510)
Лекарственная терапия ИМ легких	
Вориконазол	5 (41,7)

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения ИМ легких у реципиентов алло-ТГСК в период с 2013 по 2025 г. В исследование включены 12 пациентов, которым проведено 13 хирургических вмешательств для лечения вероятных и доказанных ИМ легких, дети (n = 2) и взрослые (n = 10), мужчин — 11, с медианой возраста 26 лет (10–64) с диагнозами: хронические миелопролиферативные заболевания — 5 (41,7%), острый лейкоз — 3 (25%), апластическая анемия — 3 (25%) и лимфома — 1 (8,3%). Характеристика пациентов, алло-ТГСК, ИМ легких и хирургических вмешательств представлена в таблице.

Характеристики пациентов	n = 12 (%)
Амфотерицин В ± вориконазол, позаконазол, изавуконазол	7 (58,3)
Медиана дня терапии ИМ до хирургического лечения, дни	61 (13-526)
Хирургическое лечение	
Медиана дня от алло-ТГСК до хирургического лечения, дни	182 (41-547)
Медиана дня от алло-ТГСК до хирургического лечения, ИА, дни	296 (133-547)
Медиана дня от алло-ТГСК до хирургического лечения, ММ±ИА, дни	138 (41-348)
Объем хирургического лечения	
Пневмонэктомия	4
Лобэктомия	6
Краевая резекция	3
Атипичная краевая резекция	1
Резекция грудной клетки	1
Хирургический доступ	
Торакотомия	11
Эндоскопическая видеоторакоскопия	2

Результаты и обсуждение. Эффективность хирургического лечения ИМ легких после алло-ТГСК: полный ответ на терапию (радикальное хирургическое лечение) составил 91,7% (n = 11), один пациент с мукормикозом был успешно оперирован повторно через 250 дней после первого хирургического лечения с целью удаления второго очага. Рецидив ИМ после хирургического лечения наблюдался у одного больного (8,3%) с инвазивным аспергиллезом через 1,5 года после хирургического лечения. На момент хирургического лечения у 15,4% больных (n = 2) наблюдалась нейтропения 3–4-й степени, тромбоцитопения 4-й степени — 61,5% (n = 8). В ходе операции средняя кровопотеря составила 600 мл (0–2600 мл). Продолжительность операции варьировала от 60 до 290 мин. (медиана — 175 мин.). В послеоперационном периоде у 2 больных развились редкие осложнения: гидропневмоторакс и синдром «утечки воздуха» — n = 1 (7,7%), эмпиема плевры — n = 1 (7,7%), один больной умер (7,7%). Общая выживаемость пациентов после 1-го хирургического лечения в течение 30 дней, 12 недель и 12 месяцев составила 83,3, 83,3 и 58,3% соответственно. В течение года после хирургического лечения умерло 5 пациентов, 4 из них (80%) умерли от прогрессирования основного заболевания. При послеоперационном гистологическом и микологическом исследовании диагноз был подтвержден у 7 пациентов, а также благодаря хирургическому лечению удалось увеличить долю пациентов с идентифицированными возбудителями до вида и получить культуру для определения чувствительности к противогрибковым препаратам с 33,3% (4 из 12) до 66,7% (8 из 12), суммарно удалось улучшить степень диагностики до 91,7% пациентов.

Заключение. Хирургическое лечение инвазивных микозов легких является эффективным и безопасным вариантом лечения у после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АУТОЛОГИЧНЫХ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ АНТИ-PD-1 В 3-Й И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ЛИНИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р кЛХ, получивших ВХТ + ауто-ТКСК после анти-PD-1 в 3-й и последующей линии (n = 90)

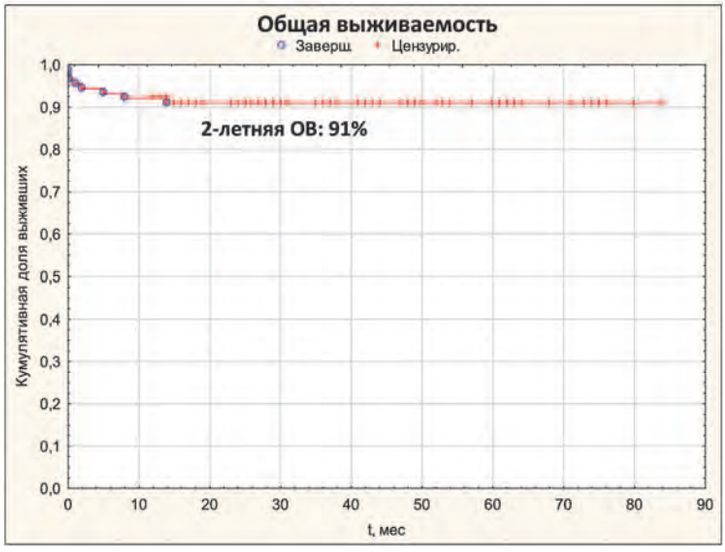


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с р/р кЛХ, получивших ВХТ + ауто-ТКСК после анти-PD-1 в 3-й и последующей линии (n = 90)

Введение. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (ВХТ + ауто-ТКСК) является стандартом долгосрочной консолидации ответа у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ). Классический подход, отраженный в российских клинических рекомендациях, предусматривает использование ВХТ + ауто-ТКСК во второй линии, однако в реальной клинической практике применение часто ограничивается третьей и последующими линиями лечения.

Цель работы. 1. Оценить эффективность и безопасность ВХТ + ауто-ТКСК после терапии анти-PD-1 в 3-й и последующей линии.

2. Определить факторы, влияющие на эффективность.

3. Представить характеристику рецидивов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ пациентов с р/р кЛХ, которым в период с 2018 по 2024 г. была выполнена ВХТ + ауто-ТКСК после предшествующего лечения анти-PD-1 в 3 и последующей линии. Оценка эффективности лечения проведена согласно критериям Lugano и LYRIC. Для анализа общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) использован метод Каплана — Мейера. В анализ факторов, влияющих на ВБП, включены: количество линий системной терапии до применения анти-PD-1; интервал от последнего введения анти-PD-1 до ВХТ + ауто-ТКСК (<60 дней или >60 дней) и рефрактерность к линии терапии, предшествующей лечению анти-PD-1.

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от рефрактерности к линии, предшествующей анти-PD-1

Результаты и обсуждение. В анализ включены 90 пациентов. Медиана возраста— 36 лет (диапазон 19–56). 46,7% пациентов получили анти-PD-1 в комбинации с химиотерапией, 53,3% — в монорежиме. Медиана числа линий терапии до лечения анти-PD-1 — 2 (диапазон 2–7). Рефрактерными к 1-й линии терапии были 60% пациентов, к 2 последовательным линиям — 42,2%, к 3-й и более линиям — 17,8%. Медиана числа циклов анти-PD-1 — 6 (диапазон 2–52). Медиана времени от последнего введения анти-PD-1 до ВХТ + ауто-ТКСК — 84 дня (диапазон 14–365). ПЭТ-статус перед ВХТ + ауто-ТКСК: полный ответ (ПО) — 82,3%, частичный ответ (ЧО) — 13,3% и неопределенный ответ — 4,4% (n = 4). Режимы кондиционирования: BEAM (31,1%) и BeEAC (68,9%). После ВХТ + ауто-ТКСК поддерживающую терапию BV получили 13,3% пациентов, а анти-PD-1 — 16,7%. При медиане наблюдения 31 месяц (диапазон 1–84) 2-летняя ВБП и ОВ составили 79 и 90%, соответственно (рис. 1 и 2). Исследуемые факторы не оказали статистически значимого влияния на ВБП, однако отмечена тенденция к сокращению ВБП у пациентов с рефрактерностью к линии терапии, предшествующей анти-PD-1 (p = 0,098) (рис. 3). Зафиксировано 9 рецидивов, большинство (8 из 9) ранние и произошли в течение 12 месяцев после ВХТ + ауто-ТКСК (диапазон 4–17 месяцев); все пациенты находились в ПО/ЧО перед трансплантацией. Зафиксировано 9 смертей: 5 — обусловлены токсичностью, связанной с трансплантацией, 2 — прогрессированием кЛХ и 2 — прогрессированием ХСН.

Заключение. Использование ВХТ + ауто-ТКСК после анти-PD-1 для консолидации ремиссии является высокоэффективной опцией в 3-й и последующей линии. Рецидивы редки и происходят в течение первого года после ауто-ТКСК. Количество линий терапии, ее эффективность, а также время до ВХТ + ауто-ТКСК не влияют на исходы.

Пшеничникова О.С.[1], Селиванова Д.С.[1], Саломашкина В.В.[1], Сурин В.Л.[1], Андреев Н.В.[1], Яструбинецкая О.И.[1], Мамаев А.Н.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

СПЕКТР ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *F9* У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В

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

Введение. Гемофилия В (OMIM № 306900) — редкое Х-сцепленное рецессивное заболевание системы свертывания крови. Оно встречается с частотой 1:30 000 мальчиков и обусловлено дефицитом фактора свертывания крови FIX в результате возникновения патогенных вариантов в кодирующем его гене *F9* (Xq27.1). В настоящее время в международных базах данных описано 1244 мутации, приводящие к гемофилии В, и их количество растет. Диагноз гемофилия В может быть верифицирован без знания генетического нарушения, которое привело к заболеванию, однако генетическая диагностика предоставляет информацию, необходимую для проведения генетического консультирования родственниц пробанда и планирования беременности для них.

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

Материалы и методы. В исследование включены данные по 87 неродственным пациентам с гемофилией В разной степени тяжести из разных регионов России. ДНК выделяли из периферической крови фенол-хлороформным методом. С помощью секвенирования по Сэнгеру анализировали все функционально важные регионы гена *F9*. Степень асимметрии Х-хромосомы (XCI) у пациентки женского пола исследовали с помощью фрагментного анализа STR rs746853821 в гене *AR* (HUMARA) после селективной рестрикции неметилированной ДНК эндонуклеазой HpaII.

Результаты и обсуждение. У 81 пациента (93%) было выявлено 64 различных генных нарушения: 1 регуляторный вариант, 3 крупные делеции, 42 миссенс-мутации, 7 нонсенс-мутаций, 4 frameshifts, 6 мутаций сплайсинга и 1 inframe-делеция. Среди выявленных нарушений 12 патогенных вариантов были описаны только в нашей популяции. Большая часть выявленных вариантов приходилась на экзон 8, так как он самый крупный по размеру (занимает около половины всего гена) и кодирует очень важный для выполнения функции белка каталитический домен. Самые распространенные патогенные варианты в нашей популяции, p.Arg379Gln и p.Ser385Pro, встретились по 4 раза каждый. Замены p.Arg43Trp, p.Arg43Gln, p.Cys178Arg и p.Arg379* встретились по 3 раза. Варианты p.Ala279Thr, p.Cys435Ser, c.723+1G>T и делеция всего гена F9 встретились по 2 раза. Остальные варианты встретились только у одного пациента каждый. Среди нашей выборки была одна женщина, имеющая диагноз гемофилия В средней тяжести с детства. У нее был выявлен ранее не описанный приводящий к нарушению сплайсинга вариант c.391+2 T>G в гетерозиготном состоянии. Помимо этого, у нее выявлена асимметричная XCI около 90%. Это чаще всего является причиной гемофилии у женщин, так как преимущественно активной остается хромосома, несущая поврежденную копию гена.

Заключение. В данное исследование вошла самая крупная выборка пациентов с гемофилией В в России. В целом мутационный спектр гена *F9* в российской популяции отражает мировые тенденции, однако есть и особенности. Например, хотя для гемофилии В характерно большое разнообразие вариантов и их уникальность, один из ранее неописанных вариантов, p.Cys435Ser, был встречен более одного раза. Полученные данные важны для улучшения качества генетической диагностики гемофилии В в нашей стране.

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

МЕСТО ПЦР-ДЕТЕКЦИИ ГЕНОВ КАРБАПЕНЕМАЗ НАТИВНОГО МАТЕРИАЛА В РУТИННОМ СКРИНИНГЕ КОЛОНИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

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

Введение. У реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) задержка микробиологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (АБТ) и рост множественной лекарственной устойчивости осложняют выбор эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБТ); клиническая роль полимеразной ПЦР ректального мазка остается неясной.

Цель работы. Оценить целесообразность использования ПЦР-детекции генов карбапенемаз для выбора стартовой ЭАБТ при ФН.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 116 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период 2022–2024 гг. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с целью оценить динамику выявления генов карбапенемаз методом ПЦР в период с Д–7 по Д+35. Медиана возраста составила 40 лет (18–71), мужчины — 46,5% (n = 54). Основное заболевание в большинстве случаев было представлено острыми лейкозами — 73% (n = 85). Характеристики пациентов и трансплантации представлены в табл. 1. ЭАБТ назначалась согласно локальному протоколу ФН, основанному на результатах CHROMagar™ KPC и/или АБ-чувствительности культуры.

Результаты и обсуждение. ФН развилась у 90% (n = 104) пациентов, медиана дня развития — Д+10 (1–18). На момент развития ФН колонизация карбапенем-резистентными микроорганизмами выявлялась в 11% (n = 13) по данным культуры, в 24% (n = 28) при исследовании ректального мазка на CHROMagar™ KPC и в 43% (n = 50) при ПЦР: VIM — 14% (n = 16), IMP — 2,5% (n = 3), NDM — 11% (n = 13), OXA-48 — 1,5% (n = 2), KPC — 1% (n = 1), OXA-48 + KPC — 2,5% (n = 3), VIM + NDM — 1% (n = 1), NDM +

Таблица 1. Характеристика пациентов и алло-ТГСК

Характеристики		Пациенты n=116 (%)
Мужчины		54 (46,5%)
Возраст, медиана		40 (18-71)
Основное заболевание		
	ОМЛ	65 (56%)
	ОЛЛ	20 (17%)
	МДС	10 (8,5%)
	ХМПЗ	10 (8,5%)
	Другие	11 (10%)
Тип трансплантации		
	MRD	14 (12%)
	MUD	29 (25%)
	MMUD	36 (31%)
	Гапло	37 (32%)
Источник трансплантации		
	СКПК	110 (95%)
	КМ	6 (5%)
Миелоаблативный режим		54 (46,5%)
Рецидив/прогрессирование		54 (46,5)

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, МДС – миелодиспластический синдром, ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание, MRD – полностью совместимый родственный донор, MUD – полностью несовместимый неродственный донор, MMUD – частично-совместимый неродственный донор, гапло – гаплоидентичный донор, СКПК – стволовые клетки периферической крови, КМ – костный мозг

KPC — 6% (*n* = 7), NDM + OXA-48 — 1,5% (*n* = 2), NDM + OXA-48 + KPC — 1% (*n* = 1), VIM + NDM + OXA-48 + KPC — 1% (*n* = 1). Соответствие между CHROMagar™ KPC и ПЦР составило 44%, между выделенной культурой и CHROMagar™ KPC — 77%, между ПЦР и культурой — 84%. Среди пациентов с ПЦР-детекцией генов карбапенемаз ФН развилась у 88% (*n* = 44). Эскалационная стратегия в рамках ЭАБТ применялась в 54,5% (*n* = 24) случаев, клинический ответ достигнут в 50% (*n* = 12); деэскалационная стратегия — в 45,5% (*n* = 20), ответ — в 50% (*n* = 10). В ПЦР-позитивной группе колонизации грамотрицательная инфекция кровотока (Гр- ИК) развилась в 20% (*n* = 10): *Klebsiella pneumoniae* — 50% (*n* = 5), *Escherichia coli* — 30% (*n* = 3), *Klebsiella pneumoniae* + *Escherichia coli* + *Raoultella ornithinolytica* — 10% (*n* = 1), *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* — 10% (*n* = 1). При эскалационной стратегии ИК развилась в 16% (*n* = 4), при деэскалационной — в 30% (*n* = 6), *p* = 0,694. У 62,5% (*n* = 5/8) пациентов с развившейся Гр-ИК гены карбапенемаз, выявленные при скрининге колонизации, совпали с геном, определенным у изолята, вызвавшего ИК (табл. 2). 60-дневная общая выживаемость среди пациентов с ПЦР-детекцией генов карбапенемаз в нативном мазке составила 95,9%; отмечен один летальный исход, обусловленный сепсисом.

Заключение. Гены карбапенемаз методом ПЦР-исследования определялись у 43% реципиентов алло-ТГСК на момент развития ФН, что потенциально может смещать выбор стартовой ЭАБТ. Однако 27% (*n* = 12/44) ответили на эскалационную терапию, что подтверждает: одной лишь ПЦР-позитивности недостаточно для выбора стартовой стратегии ЭАБТ при ФН.

Таблица 2. Характеристика инфекции кровотока и колонизации

N	Инфекция кровотока	Чувствительность к АБ *инфекция кровотока*	Гены карбапенемаз *инфекция кровотока*	Гены карбапенемаз *ректальный мазок*	Хромагенные среды *ректальный мазок*	УПФ *ректальный мазок*
1	*Klebsiella pneumonia*	R- меропенем, амикацин, цеф/аза S – колистин, азтреонам	NDM	NDM	определялось	-
2	*Klebsiella pneumonia*	R – меропенем, цеф/аза, азтреонам S - колистин	не выполнили	NDM, KPC	определялось	*Klebsiella pneumonia* CRE
3	*Klebsiella pneumonia*	R – меропенем, цеф/аза, азтреонам S - колистин	не выполнили	NDM, KPC	определялось	*Klebsiella pneumonia* CRE
4	*Klebsiella pneumonia*	R – меропенем, азтреонам S – цефтазидим/авибактам	OXA-48	KPC	–	*Klebsiella pneumonia* CRE
5	*Klebsiella pneumonia*	R – меропенем, цеф/аза, азтреонам S - колистин	NDM, KPC	NDM, OXA-48	–	-
6	*Escherichia coli*	S – меропенем, цеф/аза, азтреонам	не определялись	VIM	-	-
7	*Escherichia coli*	S - меропенем, амикацин, цеф/аза R - азтреонам	NDM, KPC	VIM	-	
8	*Escherichia coli*	S – меропенем, амикацин, цеф/аза R - азтреонам	не определялись	NDM, KPC	определялось	*Klebsiella pneumonia* CRE
9	*Klebsiella pneumonia,* *Pseudomonas monteilii*	R – меропенем, азтреонам S – цефтазидим/авибактам, колистин R – меропенем, азтреонам S – амикацин, колистин	KPC, OXA-48 – *Kl.pneumonia* VIM, KPC, OXA-48 – *Pseudomonas aeruginosa*	NDM, KPC	определялось	-
10	*Klebsiella pneumonia, Escherichia coli, Raoultella ornithinolytica*	R – меропенем, азтреонам S – цефтазидим/авибактам, колистин	NDM, KPC	NDM, KPC	определялось	-

АБ – антибактериальная терапия, CRE - карбапенем-резистентные *Enterobacterales*

Рудакова Т.А., Быкова Т.А., Кожокарь П.В., Волков Н.П., Жоголев Д.К., Афанасьева К.С., Барабанщикова М.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Первичная и вторичная несостоятельность трансплантата (ПНТ и ВНТ) остаются тяжелыми, жизнеугрожающими осложнениями аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Провести сравнительный анализ предтрансплантационных факторов с целью оценки их влияния на развитие ПНТ и ВНТ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективный анализ 2423 последовательных пациентов: взрослых (n = 1621) и детей (n = 802), перенесших алло-ТГСК в период с 2002 по 2023 г., с медианой наблюдения 629 дней (диапазон 1 день — 21 год). Характеристика когорты представлена в таблице. ПНТ определялась как отсутствие достижения абсолютного числа нейтрофилов >0,5×10^9/л к 28-му дню после ТГСК при отсутствии рецидива основного злокачественного заболевания. ВНТ определялась как утрата донорского гемопоэза при отсутствии рецидива основного заболевания. Категориальные переменные между группами сравнивали с помощью критерия χ^2, непрерывные переменные — с помощью U-критерия Манна — Уитни. Статистический анализ выполняли с использованием различия считали значимыми при p < 0,05. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась с помощью метода Каплана — Мейера. Кумулятивная частота (КЧ) ВНТ рассчитывалась с учетом конкурирующих рисков (рецидив, смерть). Факторы риска развития ПНТ и ВНТ анализировались с помощью регрессии Кокса и регрессии Файна — Грея соответственно.

Результаты и обсуждение. Общая частота ПНТ составила 5,6% (n = 135), а 2-летняя КЧ ВНТ — 2,2%. В многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными со сниженным риском ПНТ, были: диагноз острый лейкоз (ОР = 0,37, 95% ДИ 0,19–0,70, p = 0,002), лимфопролиферативное заболевание / множественная миелома (ОР=0,27, ДИ 0,09–0,77, p = 0,015) и солидные опухоли (ОР = 0,17, ДИ 0,04–0,80, p = 0,025) по сравнению с апластической анемией; использование родственного совместимого донора (ОР = 0,06, ДИ 0,03–0,14, p < 0,001), неродственного совместимого донора (ОР = 0,24, ДИ 0,14–0,39, p < 0,001) или неродственного несовместимого донора (ОР = 0,45, ДИ 0,25–0,81, p = 0,008) по сравнению с гаплоидентичным донором; использование стволовых клеток периферической крови (СКПК) против костного мозга (КМ) (ОР = 0,35, ДИ 0,22–0,57, p < 0,001) (рис. 1). Пациенты с ПНТ были моложе (медиана 17 vs. 26 лет, p < 0,001). Двухлетняя ОВ составила 37% у пациентов с ПНТ vs. 78% у пациентов без ПНТ, p < 0,001. При ВНТ 2-летняя ОВ была 56% vs. 82% без ВНТ, p = 0,10. Анализ факторов риска для ВНТ показал, что наибольший риск ВНТ был связан с миелопролиферативными заболеваниями (ОР = 2,97; 95%ДИ 1,43–6,15; p = 0,003) и врожденными/незлокачественными заболеваниями (ОР = 2,97; 95%ДИ 1,18–7,49; p = 0,021) по сравнению с лейкемиями. Гаплоидентичная алло-ТГСК сопровождалась 2,5-кратным увеличением риска ВНТ относительно алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора (ОР = 2,48; 95%ДИ 1,06–5,80; p = 0,036) (рис. 2).

Заключение. Проведенный анализ показал повышенный риск ПНТ при гаплоидентичной алло-ТГСК и использовании КМ в качестве источника клеток, в то время как для ВНТ факторами риска были миелопролиферативные и врожденные/незлокачественные заболевания и гаплоидентичный донор.

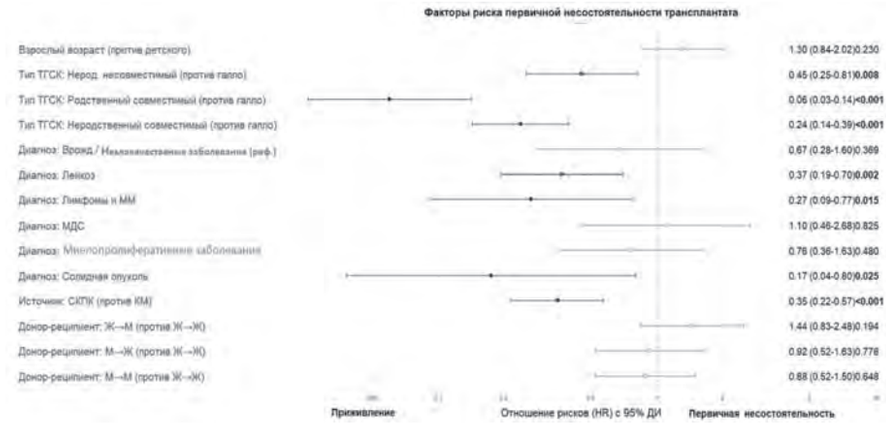


Рис. 1. Многофакторный анализ факторов риска первичной несостоятельности трансплантата алло-ГСК

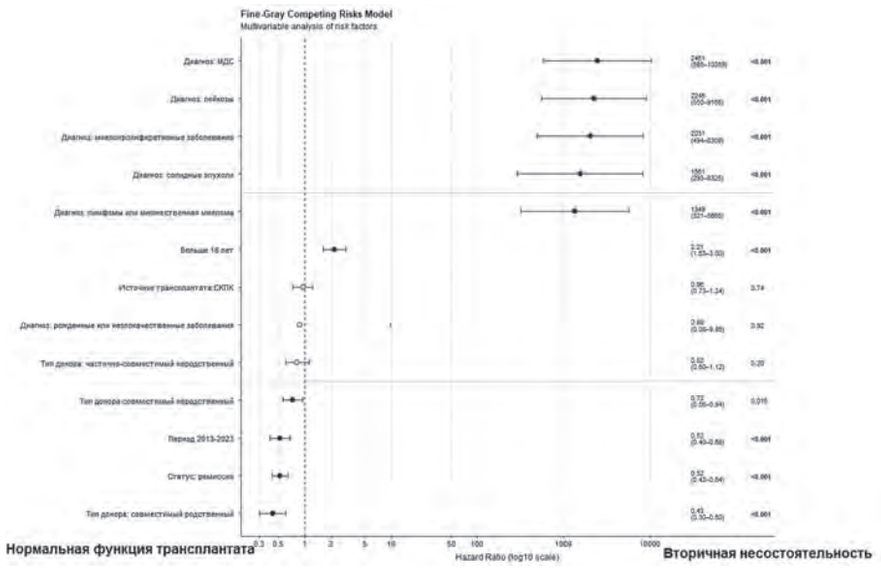


Рис. 2. Многофакторный анализ факторов риска вторичной несостоятельности трансплантата алло-ГСК

Таблица. Характеристика трансплантата

	N=2423
Временной период	
2002_2012	191 (7.88%)
2013_2023	2232 (92.1%)
Возраст пациента, медиана (диапазон), годы	26 [1 - 76]
Меньше 18 лет	802 (33%)
Больше 18 лет	1621 (67%)
Диагноз	
Апластическая анемия	130 (5.4%)
Врожденные или незлокачественные заболевания	115 (4.8%)
Острые лейкозы	1608 (66.4%)
Лимфопролиферативные заболевания или множественная миелома	198 (8.2%)
Миелодиспластический синдром (МДС)	114 (4.7%)
Миелопролиферативные заболевания	226 (9.3%)
Солидные опухоли	32 (1.3%)
Статус злокачественного заболевания	
Вне ремиссии	625 (29%)
Другое	1554 (71%)
Тип донора	
Гаплоидентичный	736 (30.4%)
Частично сместимый неродственный	347 (14.3%)
Совместимый родственный	478 (19.7%)
Совместимый неродственный	862 (35.6%)
Источник трансплантата	
Костный мозг	1151 (47.4%)
СКПК	1257 (52%)
Другое	15 (0,6%)
Пол пациента	
Женский	1048 (43.3%)
Мужской	1375 (56.7%)
Пол донора	
Женский	911 (37.7%)
Мужской	1506 (62.3%)
Донор→реципиент	
Женский →женский	424 (17.5%)
Женский →мужской	487 (20.2%)
Мужской →женский	622 (25.7%)
Мужской → мужской	883 (36.5%)
Несовместимость по АВО	
Смешанная	213 (8.97%)
Большая	521 (21.9%)
Совместимость	1077 (45.4%)
Малая	563 (23.7%)
Приживление трансплантата	
Смерть до +28 дня	88 (4%)
Рецидив до +28 дня	26 (1%)
Нет приживления	153 (6%)
Приживление	2156 (89%)
Время приживления, медиана (диапазон), дни	20.0 [6-51]

Садреева А.А.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Акежева К.А.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Королева Д.А.[1,2], Алешина О.А.[1], Белкина Д.С.[1], Мангасарова Я.К.[1,2]

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ ПОСЛЕ CAR-T-ТЕРАПИИ: ОПЫТ ТЕРАПИИ СПАСЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛОФИТАМАБА

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

Введение. Прогноз при рефрактерности или рецидиве (Р/Р) В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-НХЛ) после CAR-T-терапии крайне неблагоприятный с медианой общей выживаемости (ОВ) 5–8 месяцев. На сегодня стандартов терапии для этой группы пациентов нет.

Цель работы. Описать результаты терапии спасения у пациентов Р/Р В-НХЛ после CAR-T-терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 35 пациентов с агрессивными (n = 27) или индолентными (n = 8) В-НХЛ с Р/Р после CAR-T-терапии. Лечение проводилось в период с 2017 по 2025 год в клиниках Китая (n = 14), Белоруссии (n = 6) или России (n = 15). Все пациенты получили ранее от 2 до 6 линий терапии, медиана — 3 линии терапии. У 63% (22/35) применяли CD19-направленные CAR-T-клетки; у 37% (13/35) — комбинации CAR-T различной направленности (CD19 и CD20, CD22, CD79b, CD30). Всего 77% (27/35) пациентов получили терапию спасения, остальные 33% (8/35) получили только паллиативную терапию из-за стремительной прогрессии и/или отсутствия терапевтических опций. После неудачи CAR-T проведение повторной химиотерапии у большинства пациентов было невозможно из-за выраженной цитопении и/или отсутствия потенциальной эффективности. Наиболее часто применялись иммунные и таргетные препараты в различных сочетаниях: ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб, акалабрутиниб), иммуномодуляторы (леналидомид), моноклональные антитела и антитело-конъюгаты (полатузумаб ведотин), биспецифические антитела (глофитамаб), а также повторная CAR-T-терапия другой направленности. Подробные схемы терапии и исходы для каждого пациента представлены на схеме (рис. 1).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 8 месяцев (0–96) после установленного Р/Р после CAR-T-терапии умерли от прогрессии 49% (17/35), полной ремиссии достигли 26% (9/35), стабилизации — 17% (6/35), еще 8% (3/35) на момент анализа живы, но в состоянии прогрессии. Медиана ОВ составила 14 месяцев (рис. 2). При этом среди тех, кто получал терапию спасения, как бессобытийная выживаемость (БСВ), так и ОВ были достоверно выше, чем в группе паллиативной терапии, $p < 0,05$ (рис. 3, 4). Среди пациентов, получивших терапию спасения, 22% (6/27) получили комбинированное лечение, включающее глофитамаб, остальные — монотерапию глофитамабом 22% (6/27) или другую терапию 56% (15/25). Статистически значимых различий в ОВ и БСВ между группами не выявлено, $p > 0,05$ (рис. 5), однако отмечалась тенденция к более длительному контролю заболевания при использовании комбинаций с глофитамабом. Необходимо дальнейшее наблюдение и расширение когорты для уточнения этих различий.

Заключение. Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз при Р/Р В-НХЛ после CAR-T-терапии, проведение терапии спасения позволило достичь полной ремиссии у 26% процентов. Таким образом, неудача CAR-T-терапии

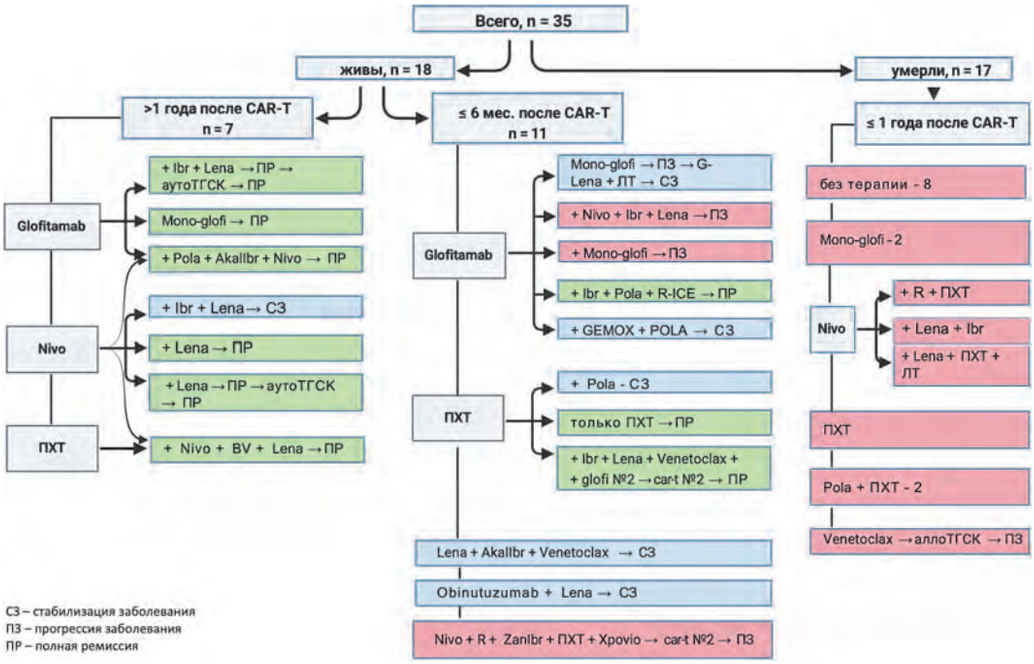


Рис. 1. Схемы терапии, примененные после неудачи CAR-T

Сокращения: Nivo — ниволумаб, Ibr — ибрутиниб, Lena — леналидомид, Pola — полатузумаб ведотин, Akalibr — акалабрутиниб, Zanlbr — занубрутиниб, BV — брентуксимаб ведотин, ЛТ — лучевая терапия, ПХТ — полихимотерапия

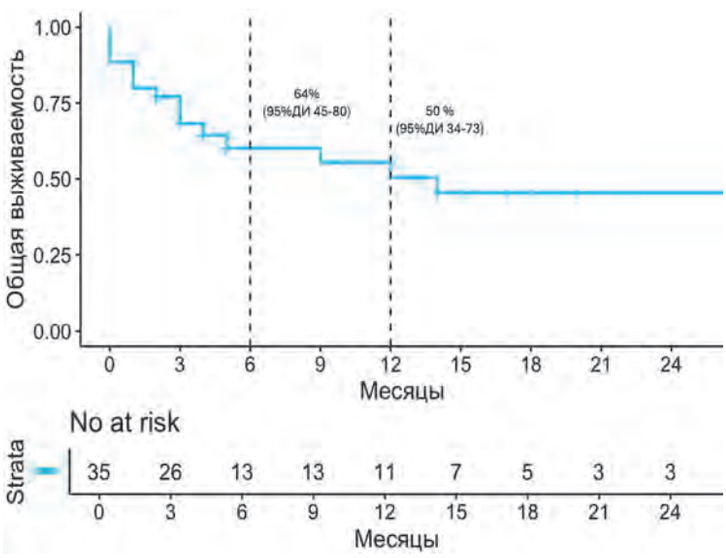


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов после неудачи CAR-T-терапии

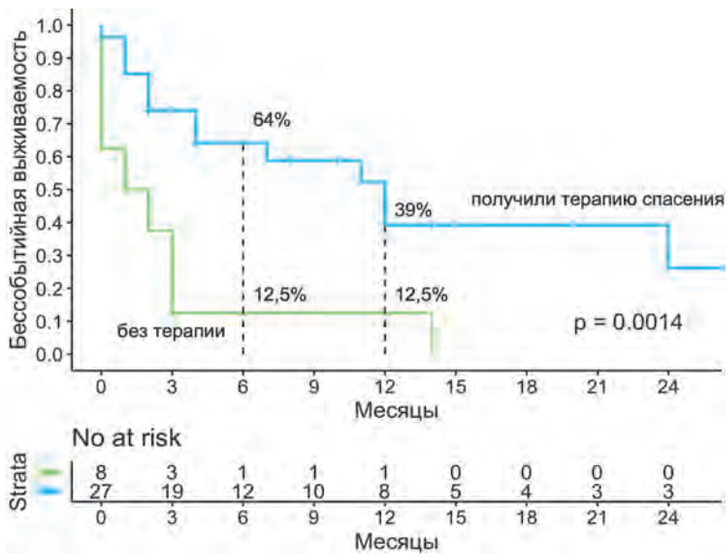


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость у пациентов с и без терапии спасения

не является конечной точкой лечения, а использование таргетных и иммунных препаратов, в том числе в комбинации с биспецифическими антителами, может рассматриваться как потенциально эффективная стратегия даже после неудачи CAR-T.

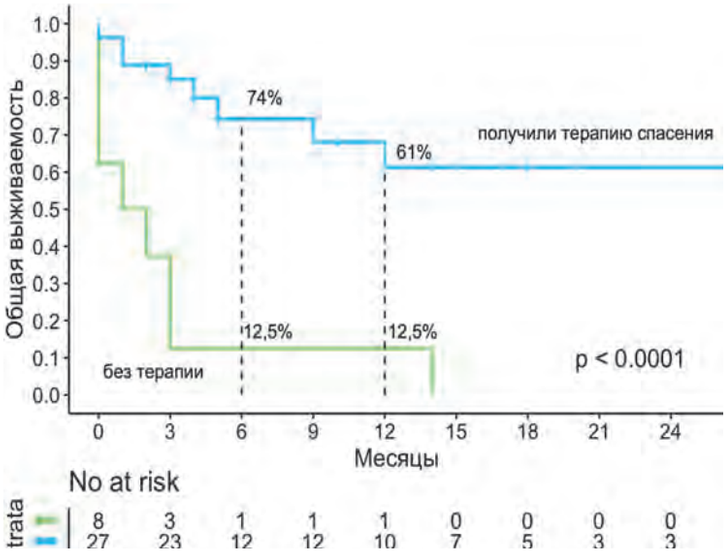


Рис. 4. Общая выживаемость у пациентов с и без терапии спасения

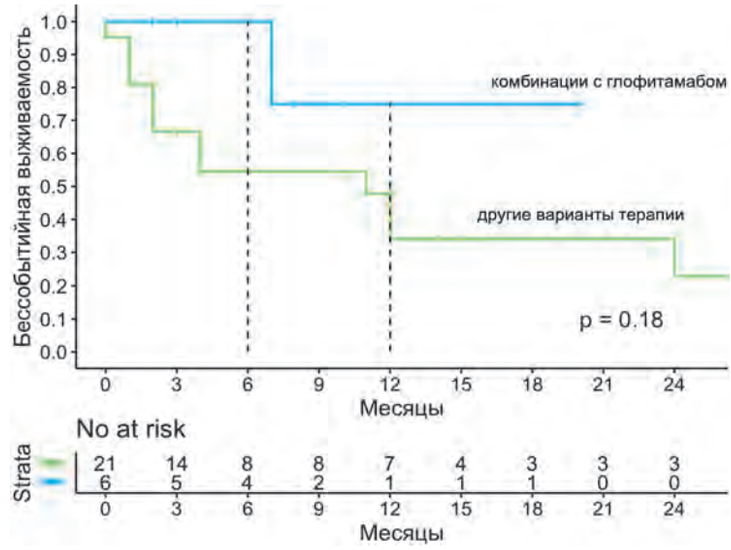


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость у пациентов, получивших и не получивших комбинации с глофитамабом в качестве терапии спасения

Саруханян С.С.[1], Кузьмина Л.А.[1], Канунников М.М.[1], Покровская О.С.[1], Алешина О.А.[1], Горенкова Л.Г.[1], Котова Е.С.[1], Бурлакова Е.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ В-ОЛЛ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ CAR-T-ТЕРАПИИ

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

Введение. Несмотря на существенный прогресс в терапии острых В-клеточных лимфобластных лейкозов (В-ОЛЛ), прогноз пациентов с рефрактерным течением или повторными рецидивами (Р/Р) остается неблагоприятным. Алло-ТГСК по-прежнему является наиболее эффективным методом консолидации у пациентов высокого риска, однако исходы трансплантации во многом определяются предтрансплантационным статусом. Применение CAR-T-терапии у взрослых больных позволяет индуцировать глубокие ремиссии и рассматривается как перспективный этап подготовки к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В этой связи актуально изучение течения посттрансплантационного периода у больных, получивших CAR-T-терапию перед алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить клинические особенности посттрансплантационного периода у пациентов с Р/Р В-ОЛЛ, получивших CAR-T-терапию.

Материалы и методы. Проанализированы особенности посттрансплантационного периода у 10 взрослых пациентов, получивших CAR-T-терапию до алло-ТГСК. CAR-T-терапия была проведена 8 пациентам по поводу клинико-гематологического рецидива В-ОЛЛ и 2 пациентам — при сохранении МОБ-позитивности на фоне химиотерапии. У двух пациентов рецидивы В-ОЛЛ возникли после ранее выполненной алло-ТГСК. После CAR-T-терапии у всех пациентов был достигнут МОБ-негативный статус. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата было достигнуто у всех пациентов. Динамика восстановления показателей гемограммы представлена на рис. 1. Медианы восстановления тромбоцитов >30×10^9/л составили 14 дней, тромбоцитов >50×10^9/л — 17,5 дня, лейкоцитов >1,0×10^9/л — 21 день, нейтрофилов >0,5×10^9/л — 26 дней. Инфекционные осложнения в период агранулоцитоза развились у 2 пациентов: у 1 пациента отмечен эпизод фебрильной нейтропении, в 1 случае развилась плевропневмония с инфекцией кровотока с выделением гемокультур *Staphylococcus epidermidis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli*. Острая РТПХ с поражением кожи I стадии, I степени развилась у 2 пациентов. У 1 пациента отмечена хроническая РТПХ умеренной степени тяжести с поражением кожи и печени.

Заключение. В небольшой когорте пациентов после алло-ТГСК с предшествующей CAR-T-терапией во всех случаях отмечено приживление трансплантата и достаточно быстрое восстановление показателей гемограммы. Клинически значимая острая РТПХ не наблюдалась; зарегистрирован 1 случай хронической РТПХ умеренной степени, потребовавшей проведения иммуносупрессивной терапии. Инфекционные осложнения после трансплантации соответствовали таковым у пациентов, перенесших алло-ТГСК без предшествующей CAR-T-терапии. Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение CAR-T-терапии до алло-ТГСК не ухудшает прогноз трансплантации.

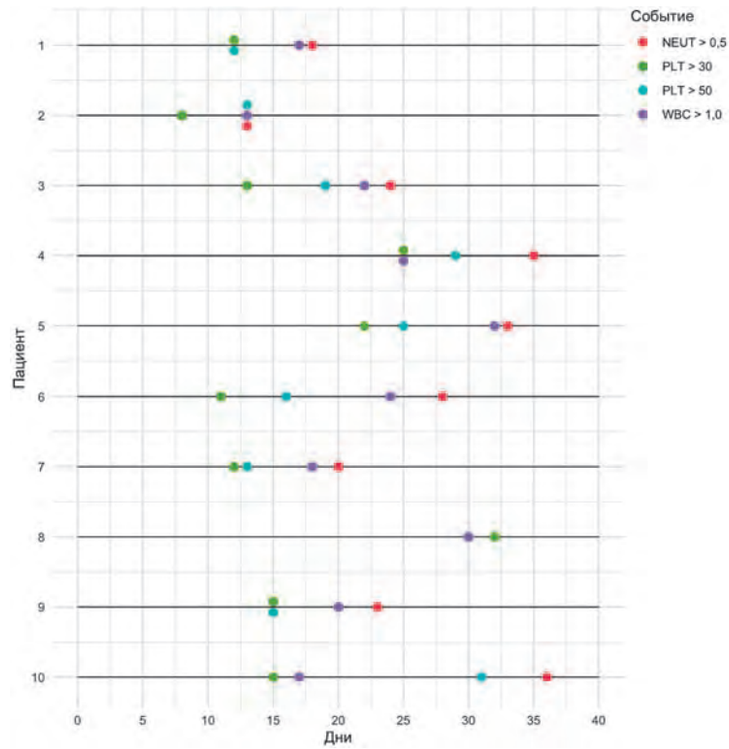


Рис. Динамика восстановления показателей гемограммы у пациентов с CAR-T терапией в анамнезе, которым была выполнена алло-ТГСК

Таблица. Характеристика пациентов с диагнозом Р/Р В-ОЛЛ и CAR-T терапией в анамнезе, которым была выполнена алло-ТГСК

№	Пол/возраст пациента (лет)	Дней от введения CAR-T до алло-ТГСК	ТГСК, тип донора	Пол/возраст донора (лет)	РК	Источник трансплантата (доза клеток)
1	Ж, 35	85	Неродственный HLA-идентичный	М, 40	Flu180 + Bu6,4	5×10^6/кг
2	Ж, 38	75	Гаплоидентичный родственный	Ж, 58	Flu150 + Treo36	6×10^6/кг
3	М, 20	76	Неродственный HLA-идентичный	М, 29	Flu180 + Bu12	6×10^6/кг
4	М, 47	138	Неродственный частично совместимый	Ж, 27	Flu150 + Treo36	6×10^6/кг
5	Ж, 27	106	Гаплоидентичный родственный	Ж, 52	Flu180 + Bu8	6×10^6/кг
6	Ж, 33	67	Родственный HLA-идентичный донор (брат)	М, 22	Flu180 + Bu6,4	$6,5\times10^6$/кг
7	М, 28	92	Неродственный HLA-идентичный	М, 35	Flu180 + Bu12	6×10^6/кг
8	М, 24	159	Неродственный HLA-идентичный	Ж, 21	Flu180 + Bu8	$5,85\times10^6$/кг
9	Ж, 41	75	HLA-идентичный донор-брат	М, 43	Flu180 + Bu8	6×10^6/кг
10	Ж, 34	55	Гаплоидентичный родственный	Ж, 33	Flu180 + Bu8	6×10^6/кг

Соколова М.А.[1], Кохно А.В.[1,2], Треглазова С.А.[1], Февралева И.С.[1], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1]

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНОВ *EPOR, VHL, EPAS1* И *EGLN1* У БОЛЬНЫХ С ЭРИТРОЦИТОЗАМИ

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

Введение. «Эритроцитоз» или «полицитемия» характеризуется высоким уровнем гемоглобина (> 165 г/л у мужчин и > 160 г/л у женщин) и/или гематокрита (> 0,49 у мужчин и > 0,48 у женщин). Эритроцитоз без обнаружения «драйверных» мутаций гена Jak2 охватывает крайне широкий спектр заболеваний: наследственный, приобретенный (вторичный) и неуточненный или «идиопатический». До сих пор этиологическая оценка эритроцитозов остается сложной задачей.

Цель работы. Оценка частоты и спектра мутаций генов *EPOR, VHL, EPAS1, EGLN1* у больных эритроцитозами при помощи таргетного ВПС.

Материалы и методы. В исследование с 2012 по 2025 г. включено 130 больных с абсолютным эритроцитозом, наблюдавшихся в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ с 2012 по 2025 г. Согласно диагностическим критериям ВОЗ миелопролиферативные заболевания выявлены не были. Соматические мутации генов *Jak2* (V617F и 12 экзона), *CALR* и *MPL*, полиморфизмы генов гемохроматоза (HFE): C282Y, S65C, H63D, исследовали с использованием ДНК, выделенной из крови, методами АС ПЦР в реальном времени, фрагментным анализом и секвенированием по Сэнгеру. Группу генов семейного эритроцитоза (8 экзон *EPOR, VHL, EPAS1* 9 и 12 экзоны *EGLN1*) исследовали с использованием высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Результаты и обсуждение. У 55 из 130 (42%) больных был установлен «вторичный» эритроцитоз (ВЭ). Причинами проявления эритроцитоза служили заболевания со стороны сердца, легких, почек, головного мозга; терапия анаболическими гормонами (34/55), а также наследственный HFE (21/55). Эритроцитоз без вышеперечисленных причин характеризовался как «идиопатический» (ИЭ) у остальных 75 из 130 (58%) (табл. 1). При сравнении характеристик в обеих группах (ВЭ и ИЭ) больные были сопоставимы по возрасту и полу. Преобладали лица мужского пола *n* = 123 (95%). Медианы показателей Hb, HCT, эритроцитов и лейкоцитов не отличались между группами. Однако уровни эритропоэтина в группе ИЭ были значительно ниже по сравнению с больными из группы ВЭ (6,8 и 11,25, соответственно), но оставались в пределах референсных значений, что являлось одним из важных критерием для исключения истинной полицитемии. Генетические исследования, подтвердили наследственную полицитемию у 17 из 75 (23%) больных лишь в группе ИЭ (табл. 2).У 5 больных обнаружены мутации в гене VHL, ассоциированные с развитием чувашской полицитемии (ECYT2); у 3 — в гене *EPAS1*; у 6 больных мутации рецептора EPOR (ECYT1) и 3 случая в гене *EGLN1*. В группе ВЭ врожденных мутаций выявлено не было ни в одном из исследованных генов. Выявленные новые варианты мутаций генов *EPAS1* и *EGLN1* (c.A1646T:p.Glu549Val и c.G1126T: p.Val376Leu, соответственно) могут являться патогенными у больных с полицитемией, при подтверждении семейного анамнеза.

Заключение. У 23% больных в группе ИЭ были обнаружены мутации, ассоциированные с развитием семейных эритроцитозов типов ECYT1-4. Таким образом, для уточнения природы «идиопатических» эритроцитозов, в отсутствии драйверных мутаций миелопролиферативных неоплазий, необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования методом ВПС на наследственные полицитемии.

Таблица 1. Сравнение групп больных с эритроцитозами различного происхождения

Клинико-лабораторные параметры	Больные с ВЭ (*n* = 55)	Больные с ИЭ (*n* = 75)
Возраст	46 (19-75)	40 (19–70)
Пол (ж/м), n	1/54	6/69
Гемоглобин(Нв) (г/л) (118–152)	176 (140–216)	173(149–200)
Эритроциты (×10^9/л) (4,0–5,2)	5,9 (4,7–7,0)	5,9 (5,0–8,8)
Гематокрит (HCT, %) (36–42)	55 (47–64)	52 (43–56)
Тромбоциты (×10^9/л) (164–369)	224 (156–362)	226 (141–438)
Лейкоциты (×10^9/л) (3,7–9,2)	7 (4,6-14)	6,7 (4,0–12,0)
Эритропоэтин (мМЕ/мл) (2,59–18,5)	11,25 (2,5–50)	6,8 (0,6–159)

Таблица 2. Врожденные мутации, выявленные в группе больных с ИЭ

Ген	Мутации	Число пациентов с мутациями	Примечание
VHL	rs28940298	1	
VHL	rs35460768	2	
VHL	rs140172229	2	
EPAS1	rs1847601605	1	
EPAS1	rs116510029	1	
EPAS1	NM_001430.5:c.A1646T: p.Glu549Val	1	Выявлена впервые
EPOR	rs62638745	2	
EPOR	rs200997864	3	
EPOR	rs199645071	1	
EGLN1	rs141850369	2	
EGLN1	NM_022051:exon3:c.G1126T:p.Val376Leu	1	Выявлена впервые

Соловьев В.В.[1], Куневич Е.О.[1], Волошин С.В.[1], Раджабова А.М.[2], Успенская О.С.[1], Бекоев Р.Д.[1], Кувшинов А.Ю.[2], Карягина Е.В.[3], Пенькова М.Г.[1], Айдемирова А.А.[1], Ружинская О.С.[1], Рябыкина О.Е.[1], Соколова Н.А.[1], Толстова С.В.[1], Алексеев С.М.[1]

ИЗУЧЕНИЕ ИСХОДОВ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

[1]ГБУЗ «ЛОКБ»; [2]ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; [3]СПб ГБУЗ «ГБ № 15»

Введение. Недостаточная эффективность стандартной индукции при ОМЛ у молодых больных требует углубленного анализа молекулярного профиля и внедрения таргетной терапии.

Цель работы. Оценить влияние биологических маркеров на прогноз и выживаемость молодых пациентов, проанализировать влияние FLT3-ингибиторов (iFLT3) на изменение исходов ОМЛ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализировано 267 пациентов с ОМЛ младше 60 лет (медиана 48 лет), проходивших диагностику и лечение в ЛОКБ, СПбГБ № 15 и РосНИИГТ в период

с 2009 по 01.11.2025 г. Только 16 (6,0%) пациентам проведена индукционная терапия режимами низкой интенсивности отличными от «7 + 3» с или без iFLT3. Медиана наблюдения 17,5 мес. Данные анализировали в Jamovi v.2.4.8.0 и R v.4.2.2.

Результаты и обсуждение. При анализе ОВ выявлены значимо влияющие на прогноз ОМЛ цито- и молекулярно-генетические маркеры значения отношений рисков (HR) которых приведены далее: комплексный кариотип (КК) — 1,90 (p = 0,011), 11q23/KMT2A — 2,20 (p = 0,025), del(5q) — 3,22 (p = 0,023), del(17p) — 4,37 (p = 0,002), RUNX1::RUNX1T1 — 0,25 (p = 0,059), FLT3 — 1,62 (p = 0,017). Пациенты с КК (3, 4, 5 и более аномалий) имели одинаково неблагоприятные исходы независимо от числа выявленных нарушений (p = 0,9329). У молодых пациентов, получивших индукционную терапию низкой интенсивности, отмечены худшие показатели 2-летней ОВ — 16,1% против 57,5% (p = 0,095) и БСВ — 12,0% против 34,4% (p = 0,043). При сравнении исходов у больных ОМЛ, лечившихся до 2022 г. и после, мы не наблюдали значимых различий в ОВ (p = 0,88) и ВБР (p = 0,64). Однако внедрение таргетных препаратов и совершенствование сопроводительной терапии позволило достичь более высокой годичной БСВ, составившей 56,1% против 38,6%, p = 0,0072. Включение с 2022 г. в терапию ОМЛ iFLT3 существенно улучшило исходы при наличии мутаций FLT3. До 2022 г. 2-летняя ОВ пациентов с мутацией FLT3 составляла 37,8%. Начиная с 2022 г. только 2 больных с мутацией FLT3 не получили iFLT3, ОВ у пациентов с FLT3 составила 93,3% против 48,6% у больных с аллелем дикого типа, p = 0,039. Достижение неопределяемого статуса МОБ (нМОБ) является значимым предиктором увеличения ОВ и снижения вероятности рецидива. 2-летние ОВ и ВБР в подгруппе нМОБ составили 93,8 и 50% (медиана 23,3 мес.) против 33,8% (p = 0,013) и 27,0% (p = 0,018) в группе МОБ+ соответственно. Алло-ТГСК выполнена у 23% (53 из 229 кандидатов) пациентов. Алло-ТГСК снижает риск смерти на 49%, HR = 0,57 (95% ДИ 0,33–0,96), p = 0,035. 2-летняя ОВ в подгруппе больных после алло-ТГСК составила 70,6% (95% ДИ 56,9–85,1), в подгруппе без алло-ТГСК — 55,4%, p = 0,032. Факторами, ассоциированными с ранней рефрактерностью по однофакторной логистической регрессии, являются: группа высокого риска ELN (2022) — ОШ = 5,52 (p = 0,001), КК — ОШ = 8,80 (p = 0,001), предшествующие МДС или МДС/МПН — ОШ = 3,44 (p = 0,044), del(5q) — ОШ = 9,27 (p = 0,052), del(7q) — ОШ = 9,21 (p = 0,009), мутация NPM1 — ОШ = 0,10 (p = 0,030).

Заключение. У молодых пациентов с ОМЛ неблагоприятными факторами прогноза являются КК, делеции 5q и 17p, мутации *FLT3*, тогда как достижение нМОБ и проведение алло-ТГСК значительно улучшают выживаемость. Внедрение iFLT3 в клиническую практику существенно повысило выживаемость при *FLT3*+ ОМЛ.

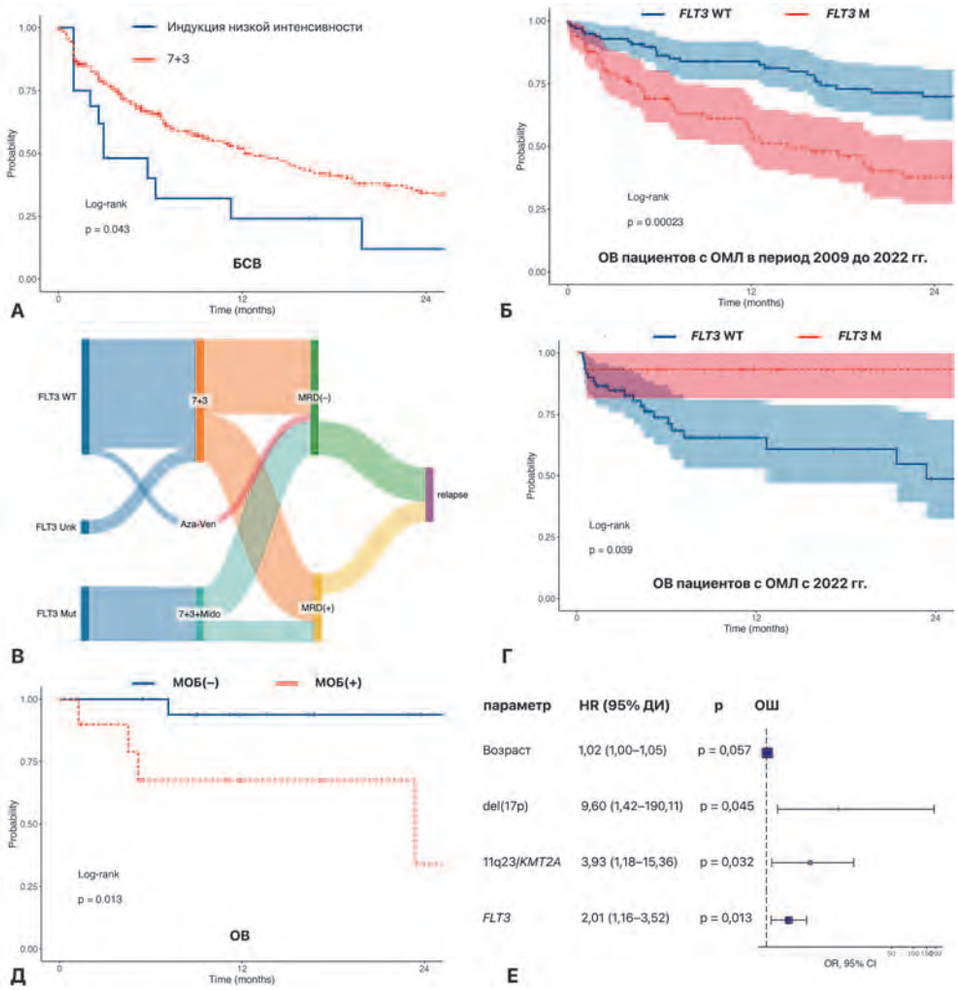


Рис. *А:* Бессобытийная выживаемость у пациентов с ОМЛ в зависимости от интенсивности индукционных режимов терапии. *Б:* Общая выживаемость больных ОМЛ за период 2009–2022 гг. в зависимости от мутационного статуса гена *FLT3*. *В:* Sankey-plot, определение МОБ у пациентов с ОМЛ в зависимости от мутационного статуса гена *FLT3*. *Г:* Общая выживаемость больных ОМЛ после 2022 г. в зависимости от мутационного статуса гена *FLT3*. *Д:* Значимость достижения МОБ-статуса у пациентов ОМЛ по результатам анализа общей выживаемости. *Е:* Факторы, ассоциированные с риском смерти, выявленные в многофакторной логистической регрессии

Таблица. Сравнительная характеристика больных с мутацией (Mut) гена *FLT3* и вариантом дикого типа (WT) гена *FLT3*

Характеристика	*FLT3* WT	*FLT3* Mut	*p*
Возраст, лет	49	47	0,9797
Вторичный ОМЛ	10,20%	7,30%	0,4363
Высокий риск ELN (2022)	28,30%	19,80%	0,1289
Гиперлейкоцитоз	7,60%	22,10%	**0,002**
Комплексный кариотип	19,60%	7,80%	**0,0132**
t(8;21)(q22;q22.1)	9,20%	2,20%	**0,0345**
inv(16)(p13.1q22)	8,00%	5,60%	0,4745
+8	7,30%	5,60%	0,602
del(17p)	4,00%	0,00%	0,0547
del(5q)	3,30%	0,00%	0,0801
del(7q)	6,00%	2,20%	0,1787
–7	6,00%	2,20%	0,1787
11q23/KMT2A	6,70%	3,30%	0,2694
RUNX1::RUNX1T1	13,30%	2,00%	**0,0268**
NPM1	12,60%	40,40%	**<0,0001**
CBFB::MYH11	12,90%	9,60%	0,5551
Гиперэкспрессия EVI1	9,60%	7,10%	0,7752
Частота полных ответов	75,90%	66,70%	0,1221
Частота рецидивов	26,90%	30,90%	0,5047
Алло-ТГСК	17,40%	27,40%	0,0646

Соловьева М.В., Соловьев М.В., Якутик И.А., Бидерман Б.В., Никулина Е.Е., Обухова Т.Н., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Судариков А.Б., Менделеева Л.П.

РЕДКИЕ МУТАЦИИ ГЕНОВ *KRAS* И *NRAS* КАК ПРИЗНАК МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Роль жидкостной биопсии, в основе которой лежит анализ опухолевой ДНК, свободно циркулирующей в плазме крови (сцДНК), при множественной миеломе (ММ) продолжает исследоваться. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS* обычно затрагивают кодоны 12, 13 и 61. Неклассические мутации этих генов являются редким и малоизученным явлением.

Цель работы. Сопоставить клинико-лабораторные параметры у больных ММ с классическими, неклассическими мутациями в генах *KRAS, NRAS* и пациентов без мутаций.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование с сентября 2021 по январь 2025 г. включено 103 пациента (47 мужчин и 56 женщин) с впервые диагностированной ММ в возрасте от 29 до 83 лет (медиана — 55 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. Проводили позитивную иммуномагнитную селекцию $CD138^+$ клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138 (STEMCELL Technologies, Canada) согласно протоколу производителя. При обнаружении методом FISH t(4;14), t(14;16), del17p13, амплификации 1q21 больного относили к группе высокого риска. Исследование мутаций в генах *KRAS, NRAS* проводили на геномной ДНК, выделенной из образцов $CD138^+$ клеток костного мозга, у 81 пациента, дополнительно были исследованы образцы опухолевой сцДНК в плазме и у 4 больных проанализирована ДНК, выделенная из образцов плазмоцитом. Мутационный статус генов *KRAS* и *NRAS* изучали методом высокопроизводительного секвенирования с подтверждением находок методом секвенирования по Сэнгеру. Для статистической обработки применяли критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Редкие мутации генов *KRAS* и *NRAS* достоверно чаще встречались в опухолевой сцДНК по сравнению с субстратом костного мозга (p = 0,006) и были выявлены в 13 случаях. Нами замечено, что наличие у пациентов неклассических мутаций генов *KRAS/NRAS* в какой-либо опухолевой локализации ассоциировано с различными факторами неблагоприятного прогноза. При сопоставлении клинико-лабораторных параметров в трех группах больных прослежена тенденция к более частому выявлению цитогенетических аберраций высокого риска, плазматических клеток в гемограмме, экстрамедуллярных плазмоцитом и рефрактерного течения заболевания в группе больных с неклассическими мутациями генов *KRAS/NRAS* (таблица). Так, цитогенетические аберрации высокого риска выявлены у 69% больных с редкими мутациями, 56% пациентов без мутаций и только у 35% больных с классическими мутациями генов *KRAS/NRAS* (p = 0,0693) (таблица).

Заключение. Жидкостная биопсия при ММ может применяться для поиска факторов неблагоприятного прогноза. Предположительно редкие мутации генов *KRAS* и *NRAS* могут рассматриваться как новый признак множественной миеломы высокого риска, что требует подтверждения на большей выборке больных.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 25-25-20201.

Таблица. Сопоставление клинико-лабораторных параметров в 3 группах больных ММ

Параметры	Больные ММ в зависимости от наличия мутаций в генах KRAS/NRAS и затронутого локуса (n = 103)			p
	Классическая мутация, n =31	Неклассическая мутация, n = 13	Без мутаций, n = 59	
Цитогенетические аберрации				0,0693
Высокого риска	11 (35%)	9 (69%)	33 (56%)	
Стандартного риска	20 (65%)	4 (31%)	26 (44%)	
Стадия по ISS				0,71
III	6 (19%)	3 (23%)	9 (15%)	
I или II	25 (81%)	10 (77%)	50 (85%)	
Плазм. клетки в крови				**0,0647**
Более 5%	0	2 (15%)	2 (3%)	
Менее 5%	31 (100%)	11 (85%)	57 (97%)	
Тип секреции парапротеина				0,24
D	2 (6%)	1 (8%)	1 (2%)	
G /A/ B-J	29 (94%)	12 (92%)	58 (98%)	
Плазмоцитомы				0,37
Есть	19 (61%)	10 (77%)	32 (54%)	
Нет	12(39%)	3 (23%)	27 (46%)	
Экстрамедуллярные плазмоцитомы				**0,0442**
Есть	2 (6%)	3 (23%)	2 (3%)	
Нет	29 (94%)	10 (77%)	57 (97%)	
Рефрактерное течение				**0,0701**
Есть	2 (6%)	2 (15%)	1 (2%)	
Нет	29 (94%)	11 (85%)	58 (98%)	

Суренков А.А.[1], Двирнык В.Н.[1], Куликов С.М.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИЕЙ

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

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) — это орфанное нарушение свертывания крови, возникающее в результате образования ингибирующих аутоантител к плазменному FVIII, что клинически проявляется в виде кровотечений различной локализации и интенсивности. В отечественной литературе представлены немногочисленные публикации, посвященные ПГ, которые в основном ограничиваются описанием отдельных клинических случаев заболевания. Поэтому было принято решение о создании на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России регистра больных ПГ, который бы позволил обобщить уже имеющиеся данные, а также предоставить уникальную возможность для изучения клинико-лабораторных характеристик пациентов в российской популяции.

Цель работы. Представить клинико-лабораторную характеристику пациентов с ПГ, включенных в регистр.

Материалы и методы. В период с 2008 по 2024 г. зарегистрировано 76 пациентов в возрасте от 21 до 87 лет (Me = 53 года) с верифицированным диагнозом ПГ: 17 (22%) мужчин и 59 (78%) женщин (соотношение 1:3,5). В регистр включались данные о демографических, анамнестических и клинических характеристиках больных, результатах лабораторного обследования и лечения.

Результаты и обсуждение. Анализ демографических данных демонстрировал бимодальное гендерно-возрастное распределение больных с пиками в двух группах. Первый пик — преимущественно женщины репродуктивного возраста от 21 до 40 лет (Me = 31 год). Второй — лица старшей возрастной группы от 61 до 80 лет (Me = 71 год). У 48 (63%) пациентов заболевание было ассоциировано с различными сопутствующими состояниями: у 20 (26,3%) — с беременностью и родами, у 14 (18,4%) — с аутоиммунными заболеваниями, у 8 (10,5%) — со злокачественными новообразованиями, у 6 (7,8%) — с инфекционными заболеваниями. Клиническая картина ПГ характеризовалась преимущественно тяжелыми кровотечениями у 52 (68%) пациентов и легкими — у 24 (32%) соответственно. У 61 (80%) больного кровотечения не имели никаких предпосылок и появлялись спонтанно, в 15 (20%) случаях были провокационными — возникали в результате бытовых травм и инвазивных медицинских вмешательств. Геморрагический синдром у 69 (89%) пациентов был представлен гематомами мягких тканей, реже встречались экхимозы и петехии — у 16 (21%), маточные кровотечения — у 11 (15%), кровотечения из мочевыводящих путей — у 9 (12%), полости рта, десен и зева — у 9 (12%), гемартрозы — у 8 (11%), желудочно-кишечные кровотечения — у 7 (9%), носовые кровотечения — у 6 (8%), забрюшинные гематомы — у 5 (7%) пациентов. У 41 (54%) пациента сочеталось нескольких геморрагических проявлений. Согласно результатам лабораторного обследования АЧТВ определялось в диапазоне от 45 до 220 с (Me = 103,4 с), активность FVIII — от 0,1 до 18,1% (Me = 1,2%), титр ингибиторов FVIII — от 0,9 до 5240 БЕ (Me = 22 БЕ). Волчаночный антикоагулянт был подтвержден у 20 (31%) из 65 пациентов. Отмечалось увеличение концентрации фактора Виллебранда у 40 (69%) из 58 больных (Me = 177%).

Заключение. Представленные результаты позволяют определить основные категории пациентов, подверженных развитию заболевания, а также продемонстрировать важные клинические и лабораторные характеристики, патогномоничные для пациентов с ПГ.

Теляшов М.А.[1], Исинова Г.А.[1], Накастоев И.М.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Гапонова Т.В.[1]

ИММУНОСОРБЦИЯ КАК МЕТОД ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ТРАНСФУЗИЯМ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ

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

Введение. Рефрактерность к трансфузиям концентратов тромбоцитов (КТ) является серьезной проблемой у пациентов, нуждающихся в многократных переливаниях. Частота ее развития напрямую коррелирует с количеством предыдущих трансфузий и уровнем аллоиммунизации. При иммунном генезе рефрактерности с высоким титром антитромбоцитарных антител может применяться один из методов экстракорпоральная гемокоррекция — селективная иммуносорбция. Эта процедура основана на избирательном удалении иммуноглобулинов из плазмы крови.

Цель работы. Оценить эффективность селективной иммуносорбции для преодоления рефрактерности к трансфузиям КТ.

Материалы и методы. Описан случай пациента с диагнозом острый миелоидный лейкоз (неблагоприятный риск ELN 2022). В результате интенсивной терапии развилась глубокая тромбоцитопения с умеренными геморрагическими осложнениями и рефрактерностью к переливаниям КТ с посттрансфузионными осложнениями в виде фебрильных негемолитических реакций. Для преодоления рефрактерности был применен курс селективной иммуносорбции (3 процедуры) на аппарате Spectra Optia (Terumo BCT) с использованием колонок «Иммуно-Адсопак» (ПОКАРД). Средний объем обрабатываемой плазмы за процедуру составил 3000 мл. Антикоагулянтная поддержка проводилась с помощью раствора ACD-A.

Результаты и обсуждение. После второй процедуры прекратились посттрансфузионные реакции. После третьей процедуры зафиксирован прирост тромбоцитов на следующий день после трансфузии (до 21 000/мкл) и регрессировал геморрагический синдром. Осложнений в ходе проведения иммуносорбции не отмечено.

Заключение. Применение селективной иммуносорбции продемонстрировало высокую эффективность и безопасность в преодолении аллоиммунной рефрактерности к КТ, позволив восстановить эффективность заместительной трансфузионной терапии и купировать геморрагические осложнения. Метод может рассматриваться как терапевтическая опция у пациентов с рефрактерностью, ассоциированной с наличием антитромбоцитарных антител.

Темлякова Ю.Р., Дудина Г.А., Бодунова Н.А., Матвеева Е.А., Биджиева М.Б., Абрамов И.С.

МИКРОБИОМНЫЙ КОМПАС: ОТ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Развитие жизнеугрожающих инфекционных осложнений, таких как сепсис и нейтропенический энтероколит, у пациентов во время химиотерапии (ХТ) непредсказуемо с помощью стандартных методов.

Цель работы. Идентифицировать до начала химиотерапии специфические профили кишечного микробиома, ассоциированные с высоким риском инфекционных осложнений, для перехода к персонализированной превентивной стратегии ведения пациентов.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 40 первичных гематологических пациентов. В точках до ХТ (Т0), на 3-м курсе (Т1) и при завершении ХТ (Т2) проводили забор кала и крови. Методика исследования: полногеномное секвенирование, ИФА (фекальный кальпротектин, α-1-антитрипсин). Анализ: биоинформатическая обработка данных, оценка разнообразия, кластеризация.

Результаты и обсуждение. По данным исходного состояния микробиома (Т0) идентифицированы 4 ключевых паттерна, ассоциированных с высоким риском осложнений.

1. Риск грамотрицательной транслокации: доминирование *Enterobacteriaceae* (>30%) + редукция *Lachnospiraceae*.

2. Риск грамположительной бактериемии: массивная экспансия *Enterococcus/Streptococcus* spp.

3. Риск «микробного коллапса»: экстремально низкое альфа-разнообразие и монодоминирование (>50%) одного вида (напр., *Bacteroides* spp.).

4. СИБР-подобный паттерн: повышение доли оральных таксонов (Veillonella, Granulicatella).

Выявленные изменения в составе микробиома до начала курса ХТ коррелировали с уровнями маркеров воспаления и проницаемости кишечника. На их основе предложена «Карта микробного риска» для превентивной стратификации пациентов в клинической практике.

Заключение. Анализ микробиома до начала ХТ позволяет выделить пациентов с наихудшим прогнозом и заложить основу для проактивного управления рисками, переходя от эмпирической терапии к персонализированной профилактике.

Тихомирова П.А., Николаев И.Ю., Рогачева Ю.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Волкова А.Г., Спиридонова А.А., Попова М.О., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

АНАЛИЗ КТ-ПАТТЕРНОВ ИНВАЗИВНОГО МУКОРМИКОЗА ЛЕГКИХ И СРОКОВ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

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

Введение. Мукормикоз — агрессивная инфекция с молниеносным течением и высоким уровнем летальности, требующая не только ранней диагностики и незамедлительной антифунгальной терапии, но и хирургического вмешательства. Ключевую роль в диагностике играет компьютерная томография (КТ), которая позволяет визуализировать характерные изменения и отслеживать динамику. Важной задачей является определить ответ и сроки оценки ответа на терапию.

Цель работы. Изучить рентгенологическую картину мукормикоза легких, ответ и сроки достижения ответа на терапию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ КТ и медицинской документации 20 пациентов с легочным мукормикозом, находившихся на лечении в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, характеристика представлена в таблице. На основании критериев EORTC/MCG 2020 у 5 пациентов (25%) установлен диагноз доказанного мукормикоза, у 15 (75%) пациентов — вероятный мукормикоз. У 2 пациентов (10%) отмечалось сочетанное поражение легких и околоносовых пазух, у 1 пациента (5%) — поражение легких и селезенки. Период наблюдения определялся с момента появления первых изменений легочной ткани на КТ до полного ответа или смерти,

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Исследуемая группа, %, *n* = 20
Медиана возраста	42 (2–67)
Мужчины	75 (15)
Основной диагноз	
ОМЛ	40 (8)
ХМЛ	10 (2)
МДС	10 (2)
Другие	40 (8)
Пациенты после ТГСК	70 (14)
Тип трансплантации	
Алло-ТГСК	65 (13)
Ауто-ТГСК	5 (1)

медиана 66 дней (9–535 дней). На основании полученных данных и данных литературы было выделено 6 КТ-паттернов. Каждому пациенту проводились повторные КТ (суммарно 108 исследований) для оценки динамики изменений и ответа на терапию (согласно критериям EORTC/MCG 2008).

Результаты и обсуждение. У 14 пациентов (70%) на момент включения в исследование определялась нейтропения 4-й степени. Чаще всего при первой КТ наблюдали очаги/участки консолидации с симптомом «гало» (65% 13/20). При динамическом наблюдении отмечалось уменьшение доли пациентов с нейтропенией 4-й степени (70%→0%), при статистическом анализе была выявлена зависимость между уровнем нейтрофилов и характером КТ-изменений: деструктивные изменения легочной ткани (центральный некроз и полости) встречались исключительно при абсолютном числе нейтрофилов >500 кл/мкл (p = 0,021 и p = 0,001 соответственно). Для того чтобы определить оптимальные сроки оценки ответа на антимикотическую терапию, включающую амфотерицин В или изавуконазол, были проанализированы данные 12 пациентов (60%) с полным ответом, среди них 8 пациентов (67%) — с хирургическим лечением, 4 пациента (33%) — без хирургического лечения, за день 0 приняли день начала терапии, полученные данные представлены в виде Sankey-диаграммы на рисунке. Исходя из полученных данных, первую оценку эффективности противогрибковой терапии можно проводить через 8 дней от ее начала. Медиана от начала терапии до полного ответа у пациентов с хирургическим лечением составила 34 дня (16–158), без хирургического лечения — 206 дней (71–230). Летальность в общей группе составила 60% (12/20), преобладающими причинами стали инфекционные осложнения (42%), рецидив основного заболевания (25%).

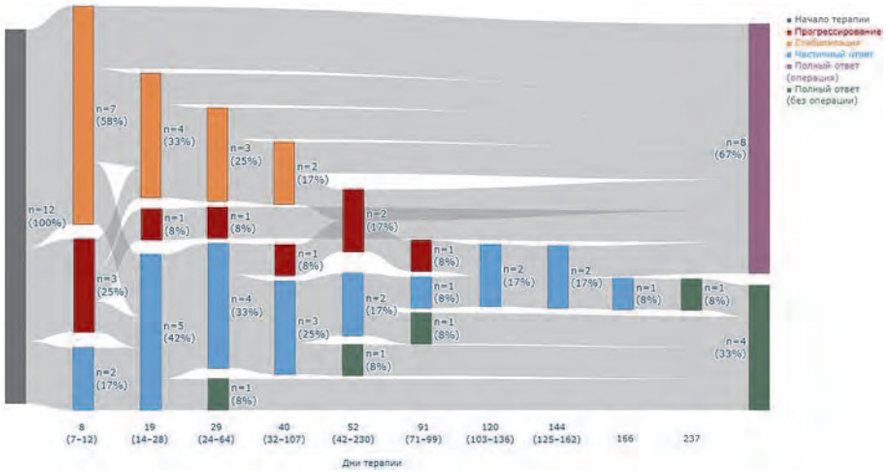


Рис. Sankey-диаграмма, показывающая динамику ответов на терапию у пациентов с полным ответом

Заключение. Наиболее часто встречающимся изменением на первичной КТ является симптом «гало». Появление деструктивных изменений легочной ткани (некроз, полости) статистически значимо (p < 0,05) коррелирует с восстановлением количества нейтрофилов у пациентов. Первичную оценку эффективности терапии можно проводить через 8 дней от ее начала.

Тумян Г.С.[1], Семенова А.А.[1], Ермакова Ю.В.[2], Чупракова А.С.[3], Чернова А.П.[4], Фролова М.В.[5], Михайлова Н.Б.[6], Федорова Л.В.[6], Сердюк О.Д.[7], Самарина С.В.[8], Николаева Н.В.[9], Лысенко И.Б.[9], Мухарлямова Л.Ф.[10], Хусаинова Г.Н.[10], Медведева Н.В.[11], Мангасарова Я.К.[12], Кувшинов А.Ю.[13], Новицкий А.В.[14], Карягина Е.В.[14], Денисова В.В.[15], Поспелова Т.И.[16], Нечунаева И.Н.[17], Дедюхина К.С.[18], Габеева Н.Г.[12], Звонков Е.Е.[12], Воробьев А.Д.[19], Самойлова О.С.[19], Батухтина Ю.В.[20], Зуков Р.А.[20], Бабич Е.Н.[21], Александрова Т.Н.[22]

POLA-R-CHP В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ. ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара; [3]ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», Калининград; [4]ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард; [5]БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда; [6]НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. академ. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; [7]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; [8]ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров; [9]ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону; [10]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала», Казань; [11]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург; [12]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва; [13]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург; [14]СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург; [15]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии » (НИИФКИ), Новосибирск; [16]ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; [17]ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск; [18]ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита; [19]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород; [20]КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского», Красноярск; [21]БУ ХМАО «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; [22]ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Якутск

Введение. Полатузумаб ведотин зарегистрирован в РФ в 2022 году для терапии пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, с 2024 г. режим Pola-R-CHP внесен в клинические рекомендации для лечения таких пациентов. В настоящей работе представлены результаты первого агрегированного опыта применения полатузумаба ведотина у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, ранее не получавших лечение, в нескольких медицинских центрах Российской Федерации.

Цель работы. Описать первый объединенный опыт применения режима Pola-R-CHP в первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированной ДБКЛ в РФ и оценить его эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались пациенты с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, получившие режим с полатузумабом ведотином в первой линии терапии. Включено 63 пациентов из 21 центра РФ. Медиана возраста 65 лет (от 23 до 82), мужчин — 63% (40/63). Распространенные III–IV стадии установлены у 58 (92%), статус по ECOG ≥ 2 — у 48 (76%), bulky disease ≥7,5 см — у 35 (55,5%) пациента. Согласно международному прогностическому индексу (IPI) 55 (87%) пациентов входили в группу промежуточно высокого или высокого риска (3–5 баллов).

Результаты и обсуждение. На момент среза данных (ноябрь 2025 г.) медиана количества циклов терапии составила 6 (от 1 до 6 циклов терапии). У 76,2% (48/63) пациентов на момент окончания лечения ответ оценивался с помощью ПЭТ/КТ, из них у 81,3% (39/48) был зафиксирован полный метаболический ответ (DC1-3). После 3 циклов терапии полная ремиссия была достигнута у 61% (38/63). Из числа пациентов с частичным ответом после 3 курсов (n = 22), 63,6% (14/22) углубили ответ до полного после завершения терапии. Серьезные нежелательные явления развивались у 41,3% (26/63) и включали: нейтропению — 38% (24/63), периферическую нейропатию — 1,6% (1/63), тошноту — 19% (12/63), инфекции — 4,8% (3/63). Снижение дозоинтенсивности любого из препаратов отмечено у 9,5% (6/63) пациентов, только полатузумаба ведотина — у 4,8% (3/63) пациентов. На момент среза данных в живых были 55/63 (87,5%) пациента, 8 (12,7%) умерли (3 — вследствие прогрессирования основного заболевания, 2 — по причине НЯ, 3 — по иным причинам). При медиане наблюдения 20,7 месяца медианы общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) не достигнуты, 24-мес. ОВ составила 87,5%, 24-мес. ВБП— 84%.

Заключение. Первый объединенный опыт применения Pola-R-CHP в РФ показал высокую эффективность у пациентов с ДВКЛ

в первой линии терапии, большинство которых имели высокий риск прогрессирования (IPI 3–5). Профиль безопасности расценивается как благоприятный. Полученные результаты сопоставимы с данными КИ и демонстрируют хорошую воспроизводимость нового метода лечения ДВКЛ в первой линии в реальной клинической практике.

Фастова Е.А.[1], Подрезов Н.П.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Звонков Е.Е.[1,2]

РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ PD-1 ПОСЛЕ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

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

Введение. Стандарт лечения при рецидивирующем или рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), однако риск повторного рецидива, по данным Moskowitz C.H., достигает 60%. Для улучшения эффективности ауто-ТГСК возможно проведение поддерживающей терапии новыми классами препаратов. Эффективность поддерживающей терапии брентуксимабом ведотином в настоящий момент хорошо изучена и доказана. Однако отсутствуют достоверные данные об эффективности поддерживающей терапии ингибиторами PD-1.

Цель работы. Оценить эффективность поддерживающей терапии ниволумабом после ауто-ТГСК у больных кЛХ высокого риска рецидива и прогрессирования.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 104 больных: мужчин 59 (56,7%), женщин 45 (43,3%), медиана возраста составила 32 (18–57) года. Диагноз кЛХ установлен в соответствии с клиническими рекомендациями. Всем больным для подтверждения р/р кЛХ проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследования и ПЭТ/КТ. Больным проводили 2 курса Nivo-BeGEV. Противоопухолевый ответ оценивали по данным ПЭТ/КТ после 2 курсов. При достижении частичного ответа проводили еще 2 курса Nivo-BeGEV, при полной ремиссии выполнялась ауто-ТГСК. Поддерживающая терапия ниволумабом 3 мг/кг или 40 мг внутривенно капельно проводилась 1 раз в две недели в течение года. Анализ больных осуществлялся ретроспективно, в зависимости от полученного лечения: ауто-ТГСК с поддерживающей терапией ниволумабом и ауто-ТГСК без поддерживающей терапии. Все больные соответствовали критериям высокого риска рецидива и прогрессирования при наличии одного или нескольких факторов: первично рефрактерное течение, рецидив менее чем через 12 месяцев после завершения терапии первой линии, экстранодальное поражение при рецидиве. Оценивали общую выживаемость и БСВ методом Каплана — Мейера. Различия между группами определяли с помощью log-rank-теста.

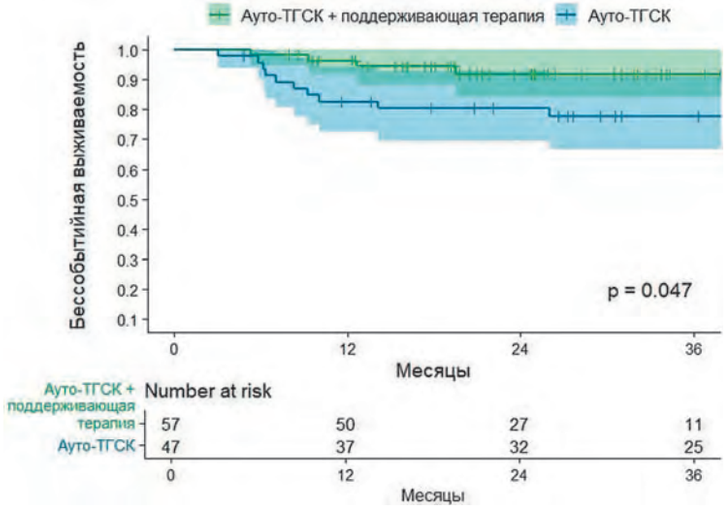


Рис. БСВ у больных с р/р течением кЛХ с высоким риском рецидива и прогрессирования после ауто-ТГСК с и без поддерживающей терапией ниволумабом

Результаты и обсуждение. В группу ауто-ТГСК с поддерживающей терапией ниволумабом входили 57 (54,8%) больных, без поддерживающей терапии — 47 (45,2%). Медиана наблюдения составила 25,3 месяца, максимальный срок — 80,5 месяца. Исследуемые группы больных по протоколам лечения были сбалансированы по основным параметрам. Общая выживаемость составила в обеих группах — 100%. Трехлетняя БСВ в группе ауто-ТГСК с поддерживающей терапией ниволумабом составила 91,8% [95% ДИ 84,0–99,6%] по сравнению с 77,8% [95% ДИ 65,6–89,1%] в группе ауто-ТГСК без поддерживающей терапии (p = 0,047). Из 4 зарегистрированных событий в группе ауто-ТГСК с поддерживающей терапией в 2 случаях рецидив развился во время проведения поддерживающей терапии, а в 2 — в течение 3 месяцев после ее завершения. В группе ауто-ТГСК из 10 зарегистрированных событий 7 (70%) приходились на ранний рецидив, из них 2 (28,6%) — до 6 месяцев, а 5 (71,4%) — от 6 до 12 месяцев.

Заключение. У больных с р/р течением кЛХ, относящихся к группе высокого риска рецидива и прогрессирования, проведение поддерживающей терапии ниволумабом после ауто-ТГСК сопровождалось достоверным снижением развития рецидива заболевания (p = 0,047).

Таблица. Характеристика больных в в р/р кЛХ (n = 104)

Параметр	Ауто-ТГСК + поддерживающая терапия	Ауто-ТГСК без поддерживающей терапии
Количество, n (%)	57 (54,8)	47 (45,2)
Мужчины, n (%)	35 (61,4)	24 (51,1)
Женщины, n (%)	22 (38,6)	23 (48,9)
Медиана (диапазон) возраста, лет	33 (19-56)	31 (18-57)
B-симптомы до Nivo-BeGEV, n (%)	14 (24,6)	10 (21,3)
I–II Стадия по Ann-Arbor, n (%)	15 (26,3)	12 (25,5)
II X, III, IV по Ann-Arbor, n (%)	42 (73,7)	35 (74,4)
Два и более рецидива до Nivo-BeGEV, n (%)	7 (12,3)	9 (19,1)
Поражение костного мозга, n (%)	6 (10,5)	3 (6,4)
Количество факторов риска = 1, n (%)	36 (63,2)	30 (63,8)
Количество факторов риска > 1, n (%)	21 (36,8)	17 (36,2)
Лучевая терапия перед Nivo-BeGEV, n (%)	15 (26,3)	15 (31,9)

Федорова Л.В.[1], Михайлова Н.М.[1], Лепик К.В.[1], Маркелов В.В.[1], Чекалов А.М.[1], Смыкова О.В.[1], Тумян Г.С.[2], Семенова А.А.[2], Аракелян А.В.[2], Бутаев Л.Ф.[3], Олейник Ю.А.[3], Птушкин В.В.[3], Мангасарова Я.К[4], Магомедова А.У.[4], Гительзон Е.С.[4], Габеева Н.Г.[4], Королева Д.А.[4,23], Смольянинова А.К.[4], Звонков Е.Е.[4,23], Осипов Ю.С.[5], Степанова Н.В.[5], Криницына Т.В.[5], Подманкова Ю.И.[5], Хусаинова Г.Н.[6], Мухарлямова Л.Ф.[6], Смирнова О.Р.[6], Ишматова И.В.[7], Зверькова А.А.[7], Елхова С.С.[7], Волченков С.А.[7], Зюзгин И.С.[7], Иванова Д.Д[8], Барях Е.А.[8], Мисюрина Е.Н.[9], Зейналова П.А.[10], Аббасбейли Ф.М.[10], Тимофеева О.Л.[10], Рябухина Ю.Е.[10], Ульянова М.А.[11], Басманова В.В.[11], Цыганок Т.Н.[12], Кимайкина В.Ю.[12], Самарина С.В.[13], Зубкова Е.В.[14], Ованесян С.В.[14], Исхакова А.И.[15], Кувшинов А.Ю.[16], Кузяева А.А.[16], Исаева Г.К.[17], Андриевских М.И.[17], Аржанухина О.Ю.[18], Шелехова Т.В.[18], Морозова И.В.[18], Макаровская П.В.[19], Самойлова О.С.[19], Васильева И.В.[20], Терехова А.Ю.[21], Фалалеева Н.А.[21], Шуваев В.А.[21], Власова С.В.[9], Лапин В.А.[9], Бахтина В.И.[22], Кулагин А.Д.[1]

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКОГО CD20/CD3 АНТИТЕЛА ГЛОФИТАМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ В РАМКАХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [3]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [4]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [5]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [6]ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ; [7]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; [8]ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ»; [9]ГБУЗ ЯО «ОИКБ»; [10]ООО «ЭМАС клиник Лапино»; [11]ГБУЗ «ЛОКБ»; [12]ГБУЗ «Сахобласклинбольница»; [13]ФГБУН «КНИИГИПК ФМБА России»; [14]ГБУЗ «ИО ООД»; [15]ГАУЗ «РКОД» Минздрава РБ; [16]ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; [17]ГАУЗ «ЧОКЦО И ЯМ»; [18]ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; [19]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»; [20]ГБУЗ СО «ЦГБ № 7»; [21]МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [22]КГБУЗ «ККБ»; [23]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Глофитамаб (Глофи) продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением (р/р) В-клеточных лимфом в рамках клинических исследований. Однако данные реальной клинической практики остаются ограниченными, в особенности в контексте других методов иммунотерапии и последовательности их применения.

Цель работы. Проанализировать результаты терапии глофитамабом у пациентов с р/р В-клеточными лимфомами в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Многоцентровое ретроспективное исследование включило 160 пациентов с р/р В-клеточными лимфомами, получивших терапию Глофи в рамках CUP-программы или рутинной клинической практики в 22 российских центрах. Проанализированы частота общего (ОО) и полного ответов (ПО), общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), частота нежелательных явлений (НЯ), а также значение клинических факторов на достижение ПО и длительность БПВ.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	n=160
Медиана возраста (диапазон)	51 (19-83)
Мужчины/женщины, n (%)	78/82 (49/51)
Диагноз, n (%):	
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, включая трансформированные формы	92 (57)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности	18 (11)
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	21 (13)
Фолликулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома	11 (7)
Другие варианты	18 (11)
Медиана линий предшествующей терапии (диапазон)	3 (3-9)
Первично рефрактерное течение заболевания или ранний рецидив, n (%)	130 (81)
Bulky заболевание (>7.5 см)	70 (44)
Аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток в анамнезе, n (%)	25 (16)

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов представлена в таблице. Медиана возраста — 51 (19–83), соотношение мужчины/женщины — 78/82 (49/51%). Медиана линий предшествующей терапии до Глофи — 3 (3–9). ОО (158/160) был достигнут у 58% пациентов (n = 92), включая ПО у 44% и частичный ответ у 14%. Медиана наблюдения — 9 мес. (1–54). Медиана БПВ — 5,8 мес. (95% ДИ: 3,8–10,5), 1-л БПВ 39,5% (95% ДИ: 32,4–48,3); медиана ОВ — 17,9 мес. (95%ДИ: 12,4–НД), 1-л ОВ 58,7% (95%ДИ: 51–67,5). Медиана ОВ и БПВ в группе ПО не была достигнута; с медианой наблюдения 15 мес. (3–54), 1-л БПВ и ОВ составили 78% (95%ДИ: 68,3–89,0) и 89,1% (95%ДИ: 81,8–97,1) соответственно. Недавнее применение бендамустина (≤3 мес.) было ассоциировано с более низкой частотой ПО (ОШ 0,32, 95% CI 0,14–0,68, p = 0,004) и продолжительностью БПВ (1,66, 95% CI: 1,09–2,52, p = 0,02). Другими факторами риска являлись: ECOG PS >1 (ПО: 0,39, 95% CI: 0,19–0,78, p = 0,009; БПВ: ОР 2.20, 95% CI: 1,47–3,31, p = 0,0001), В симптомы (ПО: ОШ 0,36, 95% CI: 0,15–0,77, p = 0,012; БПВ: ОР 1,75, 95% CI: 1,19–2,57, p = 0,004), и Bulky заболевание >7,5 см (ПО: ОШ 0,42, 95% CI: 0,21–0,83, p = 0,013; БПВ: ОР 1,68, 95% CI: 1,16–2,43, p = 0,006). Любые НЯ наблюдались у 139 пациентов (87%), включая ≥3 ст. у 62 (39%). Синдром выброса цитокинов зафиксирован у 68 пациентов (43%), включая 3 ст. у 3 (2%), flare-синдром развился у 32 пациентов (20%), в том числе ≥3 ст. у 4 (3%). Не отмечен ни один случай ICANS. Инфекционные НЯ зафиксированы у 71 больных (44%), включая ≥3 ст. у 20 (13%; 5 ст. COVID-19, n = 10, 6%).

Заключение. Глофитамаб демонстрирует высокую эффективность у пациентов с рефрактерными В-клеточными лимфомами в условиях реальной клинической практики. В то же время ряд клинических факторов (ECOG, В-симптомы, массивное опухолевое поражение и недавнее применение бендамустина) ассоциировались с более неблагоприятными исходами терапии.

Фефелова Е.И., Чистяков Д.С., Иванова Н.О., Ненашева Т.А., Сердюк Я.В., Боголюбова А.В.

РАННЯЯ РАЗРАБОТКА АНТИ-BCMA CAR-T-КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анти-BCMA CAR-T-клеточная терапия успешно зарекомендовала себя при рецидивах/рефрактерных формах множественной миеломы. В то же время структурное разнообразие одобренных для клинического применения анти-BCMA CAR-T-препаратов невелико: вариативным элементом является только антигенсвязывающий домен. Тем не менее оптимизация костимуляторного и трансмембранного (ТМ) доменов, а также структурных элементов для прицельной деплеции клеток при помощи доступных терапевтических антител является перспективной стратегией разработки эффективных и безопасных CAR-T-продуктов.

Цель работы. Оптимизация архитектуры CAR-конструкта, нацеленного на антиген BCMA, для разработки эффективного CAR-T-клеточного продукта.

Материалы и методы. Методами генной инженерии создан пул из 12 конструктов CAR второго поколения, нацеленных на антиген BCMA, различающихся трансмембранным доменом, а также наличием медитопов к терапевтическому антителу цетуксимаб. Для дальнейшего анализа клеточных продуктов была получена клеточная линия Jurkat E6.1, экспрессирующая трансгенный BCMA (tBCMA-Jurkat). Уровень активации оценивали с использованием репортерной линии клеток Jurkat-TPR, трансдуцированной лентивирусным вектором третьего поколения, несущим конструкт CAR, в присутствии клеток-мишеней tBCMA-Jurkat. CAR-T-клеточные продукты были получены путем лентивирусной трансдукции согласно стандартному протоколу. Серия функциональных тестов для анализа потентности CAR-T-клеточных продуктов включала в себя оценку уровня

экспансии и трансдукции в процессе производства, цитотоксическую и пролиферативную активность при сокультивации с клетками-мишенями tBCMA-Jurkat, анализ иммунофенотипа и экспрессии маркеров истощения (PD-1, TIM3, LAG3), а также уровня продукции IFN-γ. Кроме того, была проведена оценка деплеции CAR+ популяции при сокультивации с NK-клетками в присутствии цетуксимаба.

Результаты и обсуждение. В результате серии экспериментов были отобраны два конструкта CAR с различными трансмембранными доменами, содержащие медитопы цетуксимаба. Полученные CAR-T-клеточные продукты обладали выраженной цитотоксической активностью в отношении клеток-мишеней tBCMA-Jurkat и демонстрировали сопоставимый уровень трансдукции и экспансии с контрольным «классическим» вариантом. Разница в продукции IFN-γ была донор-специфична и не зависела от CAR конструкта. CAR-T-клеточные продукты эффективно подвергались деплеции NK-клетками в присутствии субтерапевтических доз цетуксимаба.

Заключение. Разработанные CAR-T-клеточные продукты, несущие CAR с альтернативными трансмембранными доменами, обладают схожими функциональными характеристиками по сравнению с «классическим» анти-BCMA CAR-T *in vitro*, а также могут эффективно деплетироваться в присутствии цетуксимаба, что особенно важно в случае развития серьезных нежелательных явлений у пациента, таких как синдром выброса цитокинов, или возникновения CAR-положительных вторичных опухолей.

Флоринский Д.Б., Жарков П.А.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИОПЕРАТИВНОЙ ПРОДЛЕННОЙ ИНФУЗИИ КОНЦЕНТРАТА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ VIII И IX У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ А И В

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Продленная инфузия концентрата фактора позволяет добиться стабильной активности дефицитного фактора на протяжении длительного времени и выглядит привлекательной альтернативой болюсным введениям концентрата в рамках периоперативной профилактики.

Цель работы. Оценка фармакокинетических параметров при использовании продленной инфузии концентратов фактора VIII или IX у детей с течением гемофилии А (ГА) и В (ГВ) в периоперационном периоде в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ГА и ГВ, получавших хирургическое лечение на фоне продленной инфузии концентрата фактора VIII или IX в условиях НМИЦ ДГОИ им. Рогачева с 2015 по 2024 год. Оценивались следующие фармакокинетические параметры: активность фактора VIII и IX до момента введения концентрата, через 30 минут от момента введения концентрата и начала операции, также каждые 24 часа от момента проведения оперативного вмешательства до окончания инфузии, исследовался параметры тромбоэластограммы, параметр АЧТВ. Проведена оценка геморрагических проявлений, наличия ингибитора к фактору и тромбозов в раннем послеоперационном периоде.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 5 пациентов с ГА и 2 пациента с ГВ (таблица). Медиана возраста на момент проведения оперативного вмешательства составила 14 лет (разброс от 1 до 17 лет). Все пациенты перед оперативным вмешательством получили болюсную инфузию в дозе от 1000 до 5000 МЕ с дальнейшим переходом на продленную инфузию фактора в медианной дозе 5 Ед/кг/час (разброс от 3,5 до 9 Ед/кг/час). У всех пациентов отмечались устойчивые параметры фармакокинетики, активность дефицитного фактора была в ожидаемом диапазоне (рисунок). Ни у одного пациента оперативное вмешательство не осложнилось кровотечением или тромбозом.

Заключение. В реальной клинической практике при применении продленной инфузии концентрата фактора VIII или IX в дозе 3,5–9 МЕ/кг/час достигнуты стабильные параметры фармакокинетики, позволяющие использовать его у детей при планировании периоперационной профилактики.

Рис. Пациенты с гемофилией А и В, фармакокинетические параметры

Таблица. Характеристика пациентов

Пациент	Активность дефицитного фактора до введения, %	Активность фактора через 30 мин. после болюса, %	Активность фактора 24 часа, %	Активность фактора через 48 часов, %	Активность фактора через 72 часа, %	Активность фактора через 96 часов, %	Активность фактора на момент отключения от инфузии, %
Вид гемофилии		+ АЧТВ, с	+ + АЧТВ, с	+ АЧТВ, с	+ АЧТВ, с	+ АЧТВ, с	
1 (ГА)	1,5	198	98	88			52
		(26,7) с	(31,9) с	(35) с			
2 (ГВ)	4,5	112	103	103	90	95	100
		(31,9) с	(28,3) с	(26,7) с	(29,4) с	(28,4) с	
3 (ГА)	3,5	181	119	91	81	92	86
		(28) с	(31,5) с	(32,4) с	(32,2) с	(31,3) с	
4 (ГА)	0,6	-	97,5	100	87	76	101
		(30,7) с	(33,1) с	(31,9) с	(34,1) с	(35,9) с	
5 (ГА)	0,8	120	104	94	116	77	82
		(32,9) с	(33) с	(33,4) с	(34,2) с	(36,1) с	
6 (ГА)	0,6	137	88	71	67	77	63
		(31) с	(32) с	(32,3) с	(37) с	(36) с	
7 (ГВ)	4,3	90	130	60	63	74	43

Хамитов Р.Г.[1], Тураева Р.Р.[2], Жибурт Е.Б.[3]

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[1]Республиканская станция переливания крови; [2] ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан; [3]Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова

Введение. Модернизация отчетности о переливании крови трансформировала смешанный учет компонентов крови и кровезаменителей так, что с 2016 года появилась возможность оценить особенности производственной трансфузиологии не только в субъектах РФ, но и ее клинического звена.

Цель работы. Определить показатели переливания крови и работы врачей трансфузиологов в 2024 г. в сравнении с аналогичными показателями 2023 г. Оценить динамику степени гетерогенности клинической деятельности службы крови субъектов Российской Федерации.

Материалы и методы. Изучены данные об общей заболеваемости, переливании крови и количестве врачей, в том числе трансфузиологов, в субъектах РФ в 2024 г.

Для выполнения поставленной цели исследованы показатели:

- обеспеченность трансфузиологами;
- количество реципиентов и переливаний крови на 1 трансфузиолога;
- доля трансфузиологов среди врачей;
- количество переливаний и объем переливания крови 1 пациенту;
- объем 1 переливания крови;
- доля реципиентов крови среди населения.

Для оценки гетерогенности переливания крови в субъектах РФ был использован децильный коэффициент — соотношение совокупных показателей 10% регионов с максимальными результатами и аналогичных показателей 10% регионов с минимальными результатами. В сравниваемые группы включили по 10 регионов. Результаты оценили методами описательной и дискриминантной статистики при уровне значимости менее 0,05.

Результаты и обсуждение. В 2024 году переливание крови и ее компонентов получили 1 380 628 человек (0,94% населения). Им выполнено 3,8 млн переливаний крови и ее компонентов в суммарном объеме более 1 млн литров. Среди 557 918 врачей России в 2024 году трудились 2171 врач-трансфузиолог (0,39%). Количество трансфузионных реакций в России в 2024 году увеличилось на 68% ($p < 0,04$). О трансфузионных реакциях в 2023 и 2024 гг. сообщили 12 и 13 регионов, в которых выполнено 32,7 и 34,3% трансфузий соответственно. Ежегодно о реакциях сообщают 7 регионов. Частота трансфузий на 1 реакцию в сообщивших регионах составила 18 065 в 2023 году и 11 283 в 2024 году ($p > 0,05$). В исследуемый период оставался неопределенным термин «переливание». Логично было заменить его на «доза», поскольку несколько доз могут быть перелиты одновременно. Также целесообразно анализировать переливания не только всех, но и отдельных компонентов крови. Суммирование строк таблицы 3200 приводит к завышению количества реципиентов на 25–30%.

Заключение. При формировании национальной статистической отчетности о переливании крови следует учесть необходимость раздельного учета переливания донорских эритроцитов, тромбоцитов, плазмы и аутогемотрансфузий. В отчетный период не наблюдали трансфузионных реакций в 68 (80%) субъектах Российской Федерации, где выполняется более 60% трансфузий. Повышению эффективности гемонадзора может способствовать формулировка как определений трансфузионных реакций, так и степени их связи с переливанием крови.

Цвирко К.С., Зиганшина С.Е., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) — это миелоидное новообразование, характеризующееся клональным моноцитозом и морфологическими признаками как миелодиспластических, так и миелопролиферативных новообразований. Медиана продолжительность жизни на фоне терапии в группе высокого риска ХММЛ составляет 18–22 месяца [Tremblay D. et. al., Leukemia, 2025]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — единственный метод лечения ХММЛ, позволяющий достичь длительной ремиссии.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК в лечении пациентов с ХММЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 112 пациентов с диагнозом ХММЛ, наблюдающихся в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2011 по 2025 год. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 56 лет (18–88), мужчины — 66% ($n = 74$), женщины — 34% ($n = 38$). На момент постановки диагноза 38 (34%) пациентов входили в группу ХММЛ-0, 31 (28%) — ХММЛ-1 и 43 (38%) — ХММЛ-2 в соответствии с классификацией ВОЗ 2016 года. За время наблюдения трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) была зафиксирована у 33 (29%) пациентов. Медиана наблюдения — 16,5 месяца.

Результаты и обсуждение. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) для всей популяции — 57% (ДИ95% 47,0–68,5%), медиана ОВ — 44 месяца. Медиана времени до трансформации в ОМЛ с момента постановки диагноза — 6,5 месяца. Фактором, значимо ухудшающим ОВ, было наличие конституциональных симптомов (HR = 2,38, $p = 0,009$). Тенденцию к статистической значимости имели следующие факторы: зафиксированная трансформация в ОМЛ (HR = 1,84, $p = 0,052$), количество бластов костного мозга (HR = 1,02, $p = 0,079$) и абсолютное число моноцитов в периферической крови (HR = 1,03, $p = 0,088$) в дебюте заболевания. Двухлетняя ОВ пациентов с ХММЛ в зависимости от наличия бластной трансформации и без нее составила 38,8% (ДИ95% 26,0–48,0%) и 59,9% (ДИ95% 48,5–69,0%) соответственно ($p = 0,05$). Наибольшее число полных ответов было зарегистрировано при проведении терапии с использованием гипометилирующих агентов, однако статистической значимости не получено ($p = 0,31$). Алло-ТГСК была выполнена 24 (21%) пациентам, все пациенты относились к группе промежуточного-2 или высокого риска согласно CPSS. 15 (62%) пациентам алло-ТГСК проведена при уровне бластов в костном мозге более 10% на момент выполнения. У 9 (38%) пациентов алло-ТГСК выполнена в хронической фазе (ХФ), в том числе при достижении ХФ после фазы бластной трансформации, количество бластов в костном мозге < 5% на момент проведения алло-ТГСК, двухлетняя ОВ, после алло-ТГСК, в данной группе — 100%. Двухлетняя ОВ в группе пациентов с уровнем бластов более 10% на момент алло-ТГСК — 34,4% (ДИ95% 17,0–67,5%, $p = 0,014$). Причины летальных исходов после алло-ТГСК: рецидив заболевания — 6 (46%), первичное неприживление — 1 (8%) и инфекционные осложнения — 6 (46%).

Заключение. Алло-ТГСК — единственный радикальный метод лечения пациентов с ХММЛ. Количество бластов в костном мозге менее 5% ассоциировано с лучшей выживаемостью после алло-ТГСК. Для улучшения результатов трансплантации требуется поиск оптимального времени выполнения и выбор эффективной предтрансплантационной терапии.

Цыганова Е.В., Жиленкова А.С.

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Проблема ВИЧ-инфекции на протяжении многих десятилетий остается актуальной для системы здравоохранения. Когорта ВИЧ-инфицированных в настоящее время представлена в основном пациентами средней и старшей возрастной группами, у которых все чаще стали регистрироваться соматические заболевания, в том числе и гематологические. Этим и объясняется необходимость междисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи ВИЧ-инфицированным с сопутствующей патологией.

Цель работы. Возникновение гематологической патологии у ВИЧ-инфицированных ставит перед нашими службами новые непростые задачи — оказание помощи больным на фоне тяжелых иммунодефицитов.

Материалы и методы. Обзор актуальных данных.

Результаты и обсуждение. Эта категория пациентов требует пристального внимания и комплексного подхода с привлечением врачей как минимум трех специальностей — гематологов, онкологов и инфекционистов.

Заключение. В докладе представлены актуальные данные по эпидемиологии, диагностике и лечения ВИЧ-инфекции, особенностям течения и лечения гематологических заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции, а также вопросам маршрутизации пациентов с учетом действующих нормативно-правовых документов, клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи по профилю.

Чабин И.А.[1], Подоплелова Н.А.[2], Трахтман П.Е.[1], Сметанина Н.С.[1], Пантелеев М.А.[1]

ДВА ШАГА К ГИБЕЛИ: ЭКСПРЕССИЯ ФОСФАТИДИЛСЕРИНА ЭРИТРОЦИТАМИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

[1]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [2]ЦТП ФХФ РАН

Введение. Эритроциты — специализированные клетки крови, основной задачей которых является транспорт газов. Эритроциты, в отличие от остальных клеток крови, характеризуются длительным периодом циркуляции в кровотоке, который заканчивается их элиминацией системой фагоцитирующих макрофагов, в основном селезенки. Рассматриваются разные причины/механизмы элиминации: потеря экспрессии антигена CD47, связывание аутоантител к измененному белку полосы 3, потеря способности проходить узкие синусы селезенки и, наконец, экспрессия фосфатидилсерина (ФС). Способность эритроцитов экспонировать ФС неразрывно связана с их прокоагулянтной активностью за счет поддержания мембранно-зависимых реакций свертывания крови.

Цель работы. Исследовать экспрессию фосфатидилсерина эритроцитами здоровых доноров при стимуляции клеточной гибели, хранении эритроцитной взвеси.

Материалы и методы. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Для исследования использовалась венозная кровь с антикоагуляцией цитратом натрия. Для выделения эритроциты отмывались центрифугированием с разбавлением модифицированным буфером Тироде. Гибель эритроцитов индуцировали: обработкой кальциевым ионофором 1 мкМ A23187, активатором протеинкиназы С форбол-12-миристат-13-ацетат, оксидативным стрессом (H_2O_2), гипоосмотическим шоком. Экспрессию фосфатидилсерина определяли с помощью флуоресцентно меченных маркеров — аннексина V и лактадхерина. Связывание определяли с помощью проточной цитофлуориметрии, для контроля использовалась флуоресцентная конфокальная микроскопия.

Результаты и обсуждение. При исследовании индуцированной гибели эритроцитов были достоверно выявлены две субпопуляции фосфатидилсерин-экспрессирующих эритроцитов: 1) способные связывать лактадхерин, но не способные связывать аннексин V; и 2) способные связывать как лактадхерин, так и аннексин V. Кроме того, было выявлено формирование теней эритроцитов при дальнейшем хранении. Динамика накопления ФС-экспрессирующих эритроцитов зависела от индуктора, однако накопление лактадхерин-связывающих клеток опережало накопление аннексин-связывающих, а также все клетки, которые были идентифицированы как тени, были ФС-экспрессирующими. При исследовании образцов хранимой эритроцитной взвеси в течение 28 суток накопления ФС-экспрессирующих клеток выявлено не было, однако отмечалось накопление теней, которые в данном случае не экспрессировали ФС, вероятно, по причине полного отсутствия внеклеточного кальция. В крови здоровых доноров не было достоверно детектировано аннексин-связывающих клеток в сравнении с контролем (0,04 ± 0,01% против 0,03 ± 0,01%, $p > 0,05$), однако, выявлялись лактадхерин-связывающие эритроциты (0,12 ± 0,02% против 0,02 ± 0,01%, $p < 0,05$).

Заключение. В процессе клеточной гибели эритроцита отмечается две стадии экспрессии фосфатидилсерина, при этом в крови здоровых доноров эритроциты на второй стадии не выявляются, что предполагает *in vivo* элиминацию поврежденных клеток на первой стадии.

Чекалов А.М.[1], Попова М.О.[1], Цыганков И.В.[1], Рогачева Ю.А.[1], Федорова Л.В.[1], Лепик К.В.[1], Демченкова М.В.[2], Зубкова Е.В.[2], Шнейдер Т.В.[3], Волошин С.В.[3], Потапенко В.Г.[4], Медведева Н.В.[4], Зюзгин И.С.[5], Колесникова М.А.[6], Поспелова Т.И.[6], Суртаева Д.И.[7], Кудинова И.Ю.[7], Леванов А.Н.[8], Самойлова О.С.[9], Байков В.В.[1], Михайлова Н.Б.[1], Кулагин А.Д.[1]

ТЕРАПИЯ ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]ГБУЗ «ООД»; [3]ГБУЗ «ЛОКБ»; [4]ГБ № 31; [5]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; [6]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [7]КГБУЗ «ККБ»; [8]ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; [9]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) — редкая агрессивная лимфома, ассоциированная с иммунодефицитом, в том числе ВИЧ-инфекцией, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и отсутствием стандартов терапии. Современные подходы включают полихимиотерапию (ПХТ) с возможным добавлением бортезомиба и последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (ауто-ТГК).

Цель работы. Оценить результаты лечения ПБЛ на фоне ВИЧ в реальной клинической практике в рамках ретроспективного многоцентрового исследования.

Материалы и методы. В исследование включено 38 пациентов с диагнозом ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции из 9 центров РФ, наблюдавшиеся в период с 2014 по 2025 год (таблица). Медиана наблюдения составила 14 месяцев (1–15). В дебюте заболевания 82% больных ($n = 31$) имели распространенную стадию (III–IV по Ann Arbor), экстранодальное поражение — 90% ($n = 34$) с преимущественным поражением слизистых оболочек и костей лицевого черепа. На момент начала ПХТ АРВТ получали 89% ($n = 34$) пациентов. В качестве терапии первой линии большинство пациентов (66%) получали EPOCH-подобные схемы ($n = 25$), в 24% ($n = 9$) применялись CHOP-подобные схемы, бортезомиб был включен в первую линию в 34% случаев ($n = 13$). Ауто-ТГК с целью консолидации была выполнена 9 пациентам (в первую линию — $n = 5$, во вторую линию — $n = 4$).

Результаты и обсуждение. Общий ответ на терапию первой линии был оценен у 36 пациентов. Частота общего ответа (ЧОО) на терапию первой линии составила 82%, среди которых полный ответ (ПО) — 32%, частичный ответ (ЧО) —50%. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) от момента начала терапии первой линии составили 69,5 и 56% соответственно. Добавление бортезомиба к курсам ПХТ сопровождалось трендом к улучшению выживаемости: однолетняя ОВ — 92% против 58%, p = 0,43; однолетняя ВБП — 74% против 33%, p = 0,11. Значимых различий в ОВ и ВБП в зависимости от проводимой схемы лечения не выявлено. В группе пациентов, которым была выполнена ауто-ТГК с целью консолидации, однолетняя ОВ составила 100% по сравнению с группой, которым ауто-ТГК не была выполнена (однолетняя ОВ — 64%, p = 0,037). Однолетняя ВБП в группе ауто-ТГК составила 78% по сравнению с группой, не получившей ауто-ТГК, где однолетняя БПВ была 36%, p = 0,099. При неэффективности терапии первой линии у 16 пациентов проводилась salvage-терапия (DHAP, ICE, GEMOX) в 87,5% (n = 14), в 2 случаях использовались ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб), в 1 случае проводился платиносодержащий режим с включением бортезомиба (V-PACE). ЧОО на терапию второй линии составила 27%, ПО — 19% (n = 3), ЧО — 12% (n = 2). Однолетняя ОВ и ВБП от начала salvage-терапии составили 51,6 и 25% соответственно.

Заключение. Включение бортезомиба в первую линию терапии ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции демонстрирует тенденцию к улучшению ОВ и БПВ. Выполнение ауто-ТГК пациентам с ПБЛ на фоне ВИЧ с целью консолидации ответа позволяет статистически значимо улучшить результаты лечения. Результаты лечения рефрактерных/рецидивирующих форма ПБЛ на фоне ВИЧ остаются неудовлетворительными.

Таблица. Характеристики пациентов

Характеристика пациентов	N = 38
Возраст, медиана (диапазон)	40 (32–62)
Пол, *n* (%)	
Мужской	21 (55,3%)
Женский	17 (44,7%)
Стадия в дебюте, *n* (%)	
1	2 (5%)
2	5 (13%)
3	4 (11%)
4	27 (71%)
B-симптомы в дебюте, *n* (%)	16 (42%)
Экстранодальное поражение в дебюте, *n* (%)	34 (90%)
Поражение ЦНС в дебюте, *n* (%)	7 (18%)
ECOG в дебюте, *n* (%)	N = 36
0–1	23 (64%)
>1	13 (36%)
Сопутствующие ко-инфекции (гепатит С, гепатит В), *n* (%)	17 (44,7%)
АРВТ инициирована до развития ПБЛ, *n* (%)	18 (47%)
Медиана вирусной нагрузки в дебюте ПБЛ, копий/мл (диапазон)	5182 (200–1 000 000)
Медиана CD4⁺ в дебюте ПБЛ, кл/мкл (диапазон)	154 (49–392)
Вариант терапии 1-й линии, *n* (%)	
CHOP-подобные схемы	9 (24%)
EPOCH-подобные схемы	25 (66%)
Блок-подобные схемы	2 (5%)
Другие	1 (3%)
Бортезомиб-содержащая терапия 1-й линии, *n* (%)	13 (34%)

Чернецкая Д.М.[1], Сурин В.Л.[1], Пшеничникова О.С.[1], Саломашкина В.В.[1], Познякова Ю.М.[1], Лихачева Е.А.[1], Яковлева Е.В.[1], Андреев Н.В.[1], Перина Ф.Г.[2], Толмачева А.О.[1], Меликян А.Л.[1], Зозуля Н.И.[1,3]

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2B ТИПА БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГАУЗ Свердловской области «РДКБ»; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Болезнь фон Виллебранда (БВ) типа 2B — нарушение свертываемости крови, которое непросто дифференцировать не только от других типов БВ, но и от различных форм тромбоцитопенических заболеваний. Тип 2B БВ возникает из-за повреждения фактора фон Виллебранда (VWF) в области домена A1. Это обусловлено изменениями в гене *VWF*, которые повышают сродство *VWF* к тромбоцитам. Генетический анализ экзона 28, кодирующего домен A1, дает четкие доказательства наличия БВ типа 2B. Существуют также негенетические методы, позволяющие заподозрить тип 2B: соотношение *VWF*:RCo/VWF:Ag < 0,7 (характерно также для типа 2A БВ; A. Goodeve и P. James, 1993; N. I. Зозуля и др., 2018); ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов с низкими дозами ристоцетина (LD-RIPA), чьи высокие показатели однозначно указывают на тип 2B БВ (P. D. James et al., 2021).

Цель работы. Наша цель — проанализировать экзон 28 гена *VWF*, чтобы выявить пациентов с БВ типа 2B. Кроме того, мы изучили показатели соотношения *VWF*:RCo/*VWF*:Ag и результаты LD-RIPA из историй болезни пациентов (если эти анализы им назначались), чтобы выяснить, можно ли подтвердить диагноз немолекулярными методами.

Материалы и методы. Обследованы пациенты из двух российских центров: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва); ГАУЗ Свердловской области «РДКБ» (Екатеринбург). ДНК выделяли из цельной крови фенол-хлороформным методом. Для секвенирования экзона 28 гена *VWF* у 14 пациентов применяли метод Сэнгера и праймеры, разработанные в нашей лаборатории. В качестве референсной использовали последовательность NG_009072 (NM_000552.5) из GenBank NCBI.

Результаты и обсуждение. В данное исследование вошли десять пациентов с подозрением на тип 2B БВ и еще четыре — с подозрением на другие типы БВ, у которых были обнаружены патогенные варианты, ассоциированные с типом 2B БВ. У 9 пациентов выявлены патогенные варианты, ассоциированные с БВ типа 2B: p.Pro1266Leu; p.Arg1306Trp (обнаружен дважды); p.Arg1308Cys (обнаружен дважды); p.Arg1308Pro; p.Val1316Met (обнаружен дважды); p.Arg1341Gln. Все варианты были несинонимичными нуклеотидными заменами и обнаружены в гетерозиготном состоянии. Только у трех пациентов в истории болезни имелись результаты LD-RIPA с низкой дозой ристоцетина. Показатели были достаточно высокими для подтверждения БВ типа 2B (58–79 при норме 0), поэтому генетический анализ для этих трех пациентов лишь подтверждал имеющийся диагноз. Соотношение *VWF*:RCo/*VWF*:Ag подсчитано у 11 пациентов. Значение было ниже 0,7 у всех пациентов с БВ типа 2B, кроме одного — с вариантом p.Pro1266Leu. Это известное исключение: у пациентов с p.Pro1266Leu диагноз нельзя установить по этому параметру (A. I. Woods et al., 2017).

Заключение. Молекулярно-генетическая верификация БВ типа 2B проявила себя актуальным методом диагностики: лишь для девяти пациентов из 14 данный диагноз подтвердился (64%). Негенетические методы либо редко доступны (LD-RIPA), либо не вполне надежны — например, соотношение *VWF*:RCo/*VWF*:Ag < 0,7 характерно также для типа 2A БВ и не работает для БВ типа 2B, вызванной вариантом p.Pro1266Leu.

Черных Ю.Б., Мадзяра О.П., Митина Т.А.

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

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

Введение. Руксолитиниб — ингибитор янус-киназ, зарегистрированный для лечения пациентов с истинной полицитемией (ИП) и миелофиброзом (МФ), включая первичный миелофиброз и миелофиброз, резвившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии. Долгосрочные международные исследования COMFORT-II и RESPONSE-II подтвердили его эффективность

и приемлемый профиль безопасности при длительном применении, однако данные по продолжительному применению препарата в широкой клинической практике ограничены опытом отдельных центров, медиана времени лечения руксолитинибом в которых составляет не более 36 месяцев. В ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» проведен ретроспективный анализ данных пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, получавших непрерывную терапию руксолитинибом более 5 лет.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность длительной терапии руксолитинибом у пациентов с Ph- негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН) в Московской области.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов (15 мужчин и 32 женщины), медиана возраста на момент установки диагноза 51 год (27–73). У 6 пациентов установлен диагноз ИП, у 41 пациента — диагноз МФ, из них первичный и постполицитемический миелофиброз диагностирован соответственно у 22 и 19 пациентов. Медиана продолжительности терапии составила — 74 месяца (66–100); медиана длительности заболевания на момент назначения руксолитиниба — 72 месяца (3–265). Спленомегалия отмечена у 42 (89%) пациентов, конституциональные симптомы наблюдались у 22 (46,8%) пациентов. 51% пациентов с МФ и 67% пациентов с ИП были стратифицированы в группу промежуточного-2 и высокого риска прогрессирования заболевания согласно международным шкалам. Основными причинами назначения руксолитиниба являлись токсичность предшествующей терапии (42%) и ее неэффективность (58%). Дополнительно проводился промежуточный анализ динамики показателей общего анализа крови и размеров селезенки до начала и через 24 месяца после начала терапии. В исследовании применялись методы описательной статистики, анализ выживаемости проведен методом Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Согласно проведенному анализу, 5-летняя выживаемость пациентов составила 85%. При исследовании по группам риска прогрессирования МФ 5-летняя выживаемость пациентов промежуточного-2 и высокого риска составила 81%, низкого и промежуточного-1 рисков — 90%. Дополнительно анализ динамики показателей после 24 месяцев терапии показал снижение частоты пальпируемой спленомегалии на 40%. Средний уровень гемоглобина до начала лечения составлял 115 г/л (54–165), после 24 месяцев терапии — 107 г/л (72–132). Не отмечено ни одного проявления гематологической или негематологической токсичности, повлекшего отмену терапии.

Заключение. Долгосрочное применение руксолитиниба у пациентов с МПН в Московской области продемонстрировало устойчивую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Пятилетняя выживаемость составила 85%, что сопоставимо с результатами международных клинических исследований с учетом длительного анамнеза заболевания перед назначением руксолитиниба и преобладанием пациентов высокого риска прогрессирования заболевания.

Четверикова Е.А.[1], Цаур Г.А.[2], Мухачева Т.А.[2], Андреева А.А.[2], Перевозова Т.Д.[2], Фечина Л.Г.[2]

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПЛАТФОРМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *TP53* У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ

[1]ГАУЗ СО «ОДКБ», г. Екатеринбург; [2]ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Введение. Частота выявления и точность детекции мутаций *TP53* существенно зависят от чувствительности применяемых методик секвенирования. Тогда как классическое секвенирование по Сэнгеру ограничено нижним порогом выявления (~15–20% аллельная частота варианта-VAF), современные методы высокопроизводительного секвенирования (NGS) позволяют обнаруживать варианты с аллельной нагрузкой до 1–3%, что имеет критическое значение для стратификации на группы риска и выбора терапии.

Цель работы. 1. Сравнить чувствительность и аналитические возможности методов NGS и секвенирования по Сэнгеру при различных уровнях аллельной нагрузки.

2. Оценить конкордантность двух подходов анализа NGS-данных на платформе Illumina: Seq&Go (Parseq lab) и собственного алгоритма.

3. Определить возможности выявления дополнительных клинически значимых низкоаллельных вариантов при использовании углубленных алгоритмов анализа данных NGS.

Материалы и методы. Исследованы образцы геномной ДНК. На приборе MiSeqDx (Illumina) секвенировали библиотеки таргетной панели Prep&Seq U target TP53 library kit (Parseq Lab) (экзоны 2–11 гена *TP53*), анализ проводился с использованием Seq&Go Software и расширенного собственного алгоритма. Параллельно выполнялось секвенирование по Сэнгеру (экзоны 4–11). Для технологии ONT использовали набор N5 LR-TP53 NGS (полное покрытие экзонов и интронов *TP53*). Оценивали конкордантность, VAF, воспроизводимость и выявление низкоаллельных вариантов.

Результаты и обсуждение. При аллельной нагрузке >20% результаты Illumina-NGS и секвенирования по Сэнгеру полностью совпадали: 6 исследованных образцов с VAF >20% показали полную конкордантность. Однако 12 исследованных образцов с VAF 10–19% (позитивные методом NGS) оказались ложнонегативными при анализе по Сэнгеру, что подтверждает более низкую чувствительность последнего. Всего на платформе Illumina MiSeq был исследован материал от 293 пациентов, идентифицировано 42 мутации у 35 пациентов; 14 из них имели VAF ≤15% и были недоступны детекции методом секвенирования по Сэнгеру. Собственный алгоритм анализа образцов, выделенных из крови и костного мозга, показал конкордантность 95,3% с программным обеспечением Seq&Go (рисунок) и позволил выявить дополнительные низкоаллельные варианты в 14 случаях (5%) с VAF 3,1–8,4% (медиана 3,7). Сравнение платформ Illumina и ONT продемонстрировало высокую количественную корреляцию (R = 0,9911) для образцов крови и костного мозга при VAF >5%. Материал из парафиновых блоков не соответствовал требованиям качества ONT.

Заключение. 1. Существенная часть клинически значимых мутаций TP53 (VAF <20%) не выявляется методом секвенирования по Сэнгеру, что может приводить к недооценке риска и неадекватному выбору терапии.

2. Таргетные панели от Parseq Lab эффективно детектируют однонуклеотидные варианты и инделы в гене *TP53* вплоть до VAF 1% при корректной биоинформатической обработке.

3. Технология ONT эффективно выявляет мутации в гене *TP53* при анализе ДНК из крови и костного мозга (VAF >5%, Q≥35), но не может применяться для образцов из парафиновых блоков.

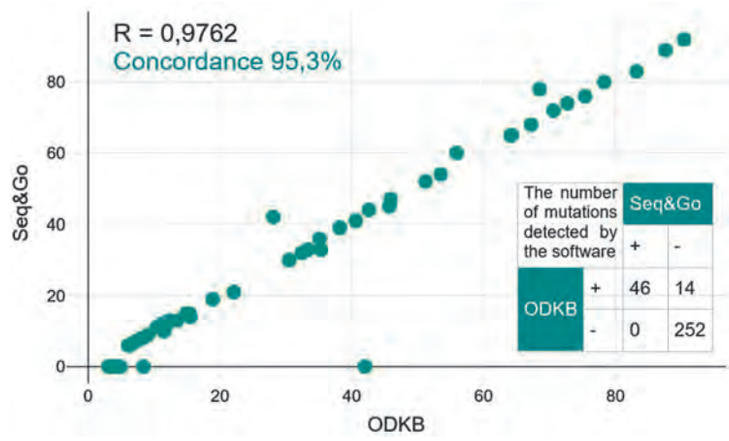


Рис. Сравнительный анализ результатов выявления мутаций *TP53* программным обеспечением Seq&Go и собственным алгоритмом анализа (ODKB). Двойные негативные образцы не указаны на графике

Чиркова К.С., Костин А.И., Камалова А.Р., Буланов А.Ю., Аристакесян А.А., Семенова Ю.Р., Дубовская Т.Н.

СИНДРОМ ЛИМФОЦИТОВ-ПАССАЖИРОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

Введение. Синдром пассажирских лимфоцитов (СПЛ) — это редкое и опасное осложнение после пересадки органов, при котором иммунные клетки донора, попавшие в организм реципиента с трансплантатом, атакуют эритроциты пациента. Наиболее высокий риск развития синдрома возникает при пересадке печени от донора с группой крови О реципиенту с другой группой крови (А, В или АВ). Успешный исход напрямую зависит от своевременной диагностики и активной терапии.

Цель работы. Представить редкое наблюдение развития массивного гемолиза у реципиента после трансплантации печени, где ключевой диагноз — синдром пассажирских лимфоцитов (СПЛ), потребовал сложной дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики в условиях ограниченного времени.

Материалы и методы. Представлено наблюдение пациентки Б., 53 лет (рост 154 см, масса тела 54 кг), с исходной группой крови A(II) Rh+, фенотипом Ccee. 04.06.2025 выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от донора-мужчины с группой крови O(I) Rh+.

Результаты и обсуждение. В предоперационном периоде отмечалась гиперферментемия (АСТ 820,85 МЕ/л, АЛТ 1460,10 МЕ/л, билирубин 189,17 мкмоль/л) и анемия (гемоглобин 117 г/л). К 7-м суткам достигнута стабилизация с нормализацией печеночных ферментов. На 13-е сутки развился гемолитический криз с падением гемоглобина до 28 г/л. Иммуногематологическое исследование выявило положительную прямую пробу Кумбса и анти-А антитела. К 24.06.2025 группа крови интерпретирована как O(I) Rh-, что свидетельствовало о массивном гемолизе и временном доминировании донорских лимфоцитов. Титр анти-А антител: 1:64 → 1:8 → 1:2 → серонегативность к 18.08.2025. FISH-исследование подтвердило временный химеризм: 0,5% клеток XY на 13-е сутки с последующим восстановлением собственного кроветворения (100% клеток XX). Проведена трансфузионная терапия: 6 доз эритроцитной взвеси O(I) Rh(-) и 11 доз свежезамороженной плазмы AB(IV), общим объемом более 4 литров. Выбор компонентов O(I) Rh(-) был патогенетически обоснован для предотвращения дальнейшего гемолиза. Выполнена экстракорпоральная детоксикация: пролонгированная гемодиафильтрация и три сеанса плазмафереза для элиминации гемолитических антител. К 18.08.2025 на фоне иммуносупрессивной терапии отмечено восстановление исходной группы крови A(II) Rh+, фенотип Ccee.

Заключение. Представлен случай тяжелого СПЛ после трансплантации печени при АВО-несовместимости (донор О+, реципиент А+). Донорские лимфоциты индуцировали массивный гемолиз с критическим снижением гемоглобина до 28 г/л. Комплексная терапия включала трансфузии совместимых компонентов, плазмаферез и иммуносупрессию. Динамическое наблюдение продемонстрировало элиминацию анти-А антител и восстановление собственного кроветворения. Случай подчеркивает необходимость тщательного мониторинга реципиентов при АВО-несовместимой трансплантации для своевременной диагностики и успешного купирования осложнений.

Чиркова К.С.[1], Костин А.И.[1], Данилец В.В.[2], Кара В.В.[2], Буланов А.Ю.[1], Белякова В.В.[3]

ОЦЕНКА ДОНОРСКОГО РЕСУРСА ДЛЯ СОЗДАНИЯ РЕГИСТРА ЭКСТРЕННЫХ ДОНОРОВ 0 С НИЗКИМ ТИТРОМ АНТИ-А И АНТИ-В АНТИТЕЛ В УСЛОВИЯХ ЧС

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

Введение. В последние годы в мире широко обсуждается эффективность и безопасность универсального использования цельной (консервированной) крови О с низким титром естественных анти-А и анти-В антител (ЦКОНТ) для стартовой коррекции массивной кровопотери, включая акушерство и педиатрию. Широкое применение ЦКОНТ в повседневной практике ограничивается риском гемолитических реакций, обусловленных высокими титрами (>1:64) антител у доноров. В Российской Федерации применение консервированной крови регламентировано только для АВО и Rh(D)-идентичных трансфузий, при этом в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС) и принятии специального регламента потребность в ЦКОНТ может критически возрастать. Создание регистра экстренных доноров (РЭД) с подтвержденно низкими титрами анти-А / анти-В антител является заблаговременным стратегическим решением для оперативного трансфузионного обеспечения при возникновении ЧС.

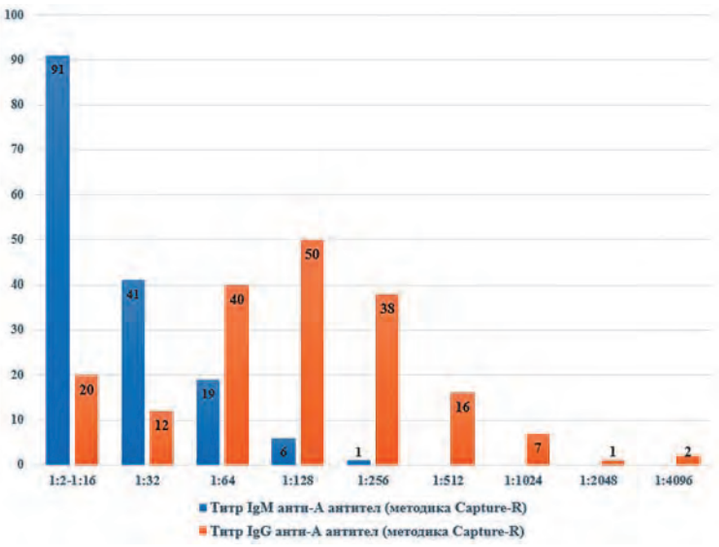


Рис. Распределение титров антител IgM/IgG анти-А у доноров-мужчин О группы

Цель работы. Оценка титра естественных анти-А и анти-В антител (IgM/IgG) у доноров московской популяции О группы для формирования алгоритма рекрутирования в РЭД.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование титров анти-А / анти-В антител у 474 доноров крови О. Для 217 доноров (158 мужчин и 59 женщин) определен титр IgM методом Capture-R (Immucor), для 257 доноров (186 мужчин и 71 женщина) — титр IgG. Сравнительный анализ титров IgG выполнен у 40 доноров (27 мужчин, 13 женщин) методами Capture-R и гелевой методикой (Bio-Rad).

Результаты и обсуждение. При скрининге естественных IgM анти-А/В антител у 26,7% доноров выявлены титры (>1:64), которые чаще встречались у женщин 44,1% против 20,3% у мужчин. Анти-А>1:64, представляющие потенциальный риск для реципиентов А и АВ, имелись у 24% доноров, для анти-В, представляющих потенциальный риск для реципиентов В и АВ, этот показатель составил 16,5%. При исследовании IgG анти-А/В антител методом Capture-R у 257 доноров крови группы О частота встречаемости клинически значимых титров анти-А >1:64 составила 61,8%, анти-В — соответственно 41,6%. Высокие титры анти-А чаще встречались у женщин —77,5% против 61,3% у мужчин ($p < 0,05$). Для анти-В этот показатель составил у женщин 46,4% против 39,8% у мужчин ($p < 0,05$). Гелевая методика показала более высокую чувствительность для выявления высокого титра антител, IgG анти-А>1:64 обнаружен у женщин в 92,3% случаев против 51,7% у мужчин. Для анти-В различия были менее значительны: у женщин — 38,4%, у мужчин — 27,5%. Гелевая методика в 71,4% случаев выявляла более высокие значения титров анти-А, переквалифицируя часть доноров в группу повышенного риска.

Заключение. Высокий титр анти-А выявляется чаще в сравнении с анти-В, что увеличивает иммунологический риск трансфузий ЦКОНТ реципиентам А и АВ. Целенаправленный комплексный скрининг анти-А / анти-В антител IgM и IgG позволяет рекрутировать в РЭД только 29% доноров-мужчин московской популяции, что необходимо учитывать при формировании безопасного и достаточного запаса ЦКОНТ в условиях ЧС.

Шарапова М.А., Кучер М.А., Певцов Д.Э., Городнова М.А., Кулагин А.Д.

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ДОНОРОВ КРОВИ И ПАРАМЕТРОВ ТРОМБОЦИТОФЕРЕЗА НА ЗНАЧЕНИЕ НЕЗРЕЛОЙ ФРАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И РЕТИКУЛОЦИТОВ В КАЧЕСТВЕ ОТДЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ ГЕМОПОЭЗА

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

Введение. В настоящее время сохраняется тенденция увеличения потребности в концентрате тромбоцитов (КТ) в составе гемотрансфузионной терапии при лечении больных с гематологическими, онкологическими заболеваниями, в хирургии и военно-полевой хирургии. Несмотря на совершенствование методов заготовки, хранения и транспортировки КТ, возрастает количество процедур тромбоцитофереза у кадровых доноров тромбоцитов, что может оказывать негативное влияние на их здоровье и снижать качество КТ.

Цель работы. Определить уровень и взаимосвязь фракции незрелых тромбоцитов и ретикулоцитов у регулярных доноров КТ в зависимости от кратности, вида донаций и параметров тромбоцитофереза.

Материалы и методы. В отделении переливания крови НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 01.01.2022 по 31.12.2023 проведен анализ 342 процедур аппаратного афереза для заготовки КТ. Критерии оценки доноров и конечного компонента крови включали антропометрию и спецификацию донора — донор цельной крови или компонентов крови, количество донаций тромбоцитов и плазмы к моменту включения в исследование, количество тромбоцитов до донации, уровень незрелой фракции тромбоцитов (IPF) и ретикулоцитов (Ret) до донации КТ и через 6 месяцев, объем заготовленного КТ. За отчетный период с помощью аппарата Trima Accel и Amicus Fenwal выполнено 273 и 69 процедур тромбоцитофереза соответственно и был заготовлен КТ с содержанием клеток $6{,}0\times10^{11}$/л объемом 420 мл — 201 доза, $7{,}0\times10^{11}$/л объемом 490 мл — 141 доза, в добавочном растворе SSP+ с последующим гамма-облучением.

Результаты и обсуждение. Доноры были безвозмездными, добровольными, ранее имевшими опыт донаций крови и ее компонентов. Доля мужчин была 98%, женщин 2% — без анамнеза беременностей. Медиана возраста составила 30 лет, роста — 179 см, массы тела — 80 кг, до донации медиана уровня тромбоцитов — 280×10^9/л (Q1-Q3, 255–309), IPF — 12,9% (*Q*1–*Q*3, 10,1–19,9), Ret — 1,33% (*Q*1–*Q*3, 1,11–1,72). Структура доноров на момент первой донации, включенной в анализ, составила: 306 — доноры компонентов крови, 23 — цельной крови, 13 — цельной крови и ее компонентов. Медиана количества донаций была 15 (1–92). Кратность донаций тромбоцитов была от 15 до 200 дней. Количество донаций и интервалы между ними не оказывали влияния на уровень тромбоцитов, IPF и Ret, $p < 0{,}01$. Анализ влияния параметров процедуры тромбоцитофереза: вид сепаратора, объем и количество тромбоцитов в конечном продукте — не выявил различий в количестве тромбоцитов, IPF и Ret у доноров. В зависимости от низкого или высокого IPF > 12,8% (*Q*1–*Q*3 10,1–16,9) корреляция с уровнем ретикулоцитов также не выявлена, $p = 0{,}62$.

Заключение. На примере когорты кадровых доноров КТ, заготавливаемого методом тромбоцитофереза, с высокой донорской активностью, выявлено повышение IPF и отсутствие влияния на количество Ret, что указывает на усиление мегакариоцитопоэза и интактность эритропоэтической активности костного мозга. Данные изменения, с одной стороны, характеризуют протокол тромбоцитофереза с текущими параметрами как безопасный, а с другой — указывают на адаптивность организма донора к донациям КТ.

Шипунова И.Н.[1], Дорофеева А.И.[1], Латышев В.Д.[1,2], Финякина М.Н.[1], Лукина Е.А.[1]

ОСОБЕННОСТИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

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

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание кроветворения. При ПНГ в гемопоэтической стволовой кроветворной клетке (ГСК) возникает мутация гена *PIGA*, из-за чего кроветворные клетки становятся уязвимыми для системы комплемента, что приводит к гемолизу и тромбозам. Природа костномозговой недостаточности при ПНГ пока неизвестна. Работ о состоянии стромы костного мозга (КМ) у больных ПНГ в мировой литературе нет.

Цель работы. Изучить свойства стромальных предшественников, выделенных из КМ больных ПНГ.

Материалы и методы. Изучали 26 образцов КМ больных ПНГ (21–75 лет, медиана 38,5 года, 11 м, 15 ж; из них с аплазией КМ 22, получали терапию С5-ингибиторами 15), полученных при диагностической пункции, и 31 образец КМ здоровых доноров (18–58 лет, медиана 34 года, 15 м, 16 ж), полученных при плановой эксфузии, после подписания каждым больным и донором информированного согласия. Анализировали мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) и колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕф). Изучали пролиферативные и дифференцировочные характеристики ММСК, концентрацию КОЕф в КМ, а также уровень экспрессии генов, участвующих в пролиферации, поддержании ГСК и в регуляции иммунного ответа. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. При использовании *t*-критерия Стьюдента отличия между выборками считали достоверными при $p < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение. Пролиферативные и дифференцировочные характеристики ММСК и концентрация КОЕф из КМ больных ПНГ не отличались от таковых у доноров в общей группе ПНГ, у больных с костномозговой недостаточностью и на фоне терапии ингибиторами С5-компонента системы комплемента. Достоверные отличия были выявлены при анализе экспрессии генов в ММСК и КОЕф. В сравнении с донорами у больных ПНГ в обоих типах стромальных предшественников повышена экспрессия гена — фактора комплемента H (CFH), белка, подавляющего адаптивный иммунный ответ PD-L1, факторов роста и их рецепторов (FGF2, FGFR1, PDGFRA, PDGFRB), факторов, регулирующих ГСК (TGFB1, CXCL12) (таблица). Так как изменения затрагивают оба типа предшественников, очевидно, что при ПНГ существуют неизвестные нарушения на уровне общего мезенхимного предшественника. При анализе КОЕф из КМ больных ПНГ с костномозговой недостаточностью было также выявлено достоверное повышение экспрессии генов иммунного ответа (*IDO1, IL1B*) и гена стволовых клеток (*NES*), а в ММСК — повышение экспрессии

Таблица. Относительный уровень экспрессии генов, достоверно различающихся в ММСК и КОЕф из КМ больных ПГНГ и здоровых доноров

	ММСК			КОЕф		
гены	доноры (N=14)	ПНГ (N=26)	*p*<	доноры (N=14)	ПНГ (N=26)	*p*<
CFH	0.25±0.06	0.72±0.03	*0.005*	0.13±0.11	0.22±0.03	*0.046*
FGF2	0.21±0.05	0.38±0.02	*0.003*	0.09±0.03	0.24±0.03	*0.005*
PDGFRA	0.98±0.14	2.22±0.10	*<.001*	0.51±0.18	0.98±0.14	*0.042*
PDGFRB	2.15±0.34	4.26±0.24	*<.001*	1.39±0.28	2.41±0.28	*0.032*
FGFR1	1.09±0.15	1.75±0.06	*<.001*	0.75±0.09	1.80±0.28	*0.016*
CXCL12	0.50±0.06	1.10±0.17	*<.001*	1.10±0.11	1.86±0.23	*0.042*
TGFB1	0.43±0.05	0.90±0.11	*<.001*	0.71±0.05	1.15±0.10	*0.042*
PD-L1	0.11±0.02	0.21±0.03	*0.042*	0.17±0.03	0.26±0.04	*0.083*

гена-рецептора к ИЛ-1b (IL1R1) и ангиопоэтина (ANGPT1), отвечающего за взаимодействие с ГСК и формирование кровеносных сосудов. Вероятно, строма КМ принимает участие в патогенезе ПНГ. Терапия ингибиторами С5-белка системы комплемента не влияет на экспрессию генов в КОЕф, однако в ММСК достоверно снижена экспрессия гена *IL10* и повышена — генов *PD-L1, TGBF2, FGFR2*. Обнаруженные изменения в стромальных предшественниках из КМ больных ПНГ требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Впервые получены данные о состоянии стромальных предшественников у больных ПНГ. Выявлены общие для КОЕф и ММСК изменения в экспрессии генов, а также отличия, специфичные для ПНГ с костномозговой недостаточностью.

Шналиева Н.А.[1], Кулемина О.В.[1], Сиордия Н.Т.[1], Сбитякова Е.И.[1], Лазорко Н.С.[1], Точеная Е.Н.[1], Читанава Т.В.[2], Осипов Ю.С.[1], Иванов В.В.[1], Вирц Ю.В.[1], Гуренок С.Н.[3], Федоренко Т.В.[4], Дышлюк М.М.[1], Бояринова М.А.[1], Васильева Е.Ю.[1], Ломаиа Е.Г.[1]

АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [2]Клинический онкологический диспансер, г. Краснодар; [3]СПбГБУЗ «Городская больница № 15»; [4]СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) значимо улучшили прогноз больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), однако их применение сопровождается риском атеротромботических осложнений (АТО). Имеющиеся данные свидетельствуют о неоднородности профиля кардиотоксичности отдельных ИТК, а оценка сердечно-сосудистого (СС) риска приобретает ключевое значение при выборе терапии.

Цель работы. Определить частоту, профиль и факторы риска развития кардиотоксичных эффектов у пациентов с ХМЛ, получающих ИТК, с учетом стратификации СС-риска.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 159 пациентов с ХМЛ, получающих терапию ИТК на протяжении минимум 6 мес. Оценивались демографические характеристики, сопутствующая СС-патология, категория СС-риска по шкале SCORE2, группа риска согласно стратификации Европейского общества кардиологов (ESC) 2021 года, группа риска кардиотоксичности по шкале HFA-ICOS; терапия ИТК, данные лабораторного и инструментального обследования сердца и сосудов; частота АТО. Определены предикторы осложнений и бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов, имеющих различный СС-риск.

Таблица 1. Гендерно-возрастная и клиническая характеристика пациентов

Параметр		Все пациенты, n=159	Пациенты с АТО, n=34	Пациенты без АТО, n=125	p-value
Мужчины / женщины, n (%)		70 (44) /89 (56)	17 (50) / 17 (50)	53 (42) / 72 (58)	0,239
Медиана возраста, лет		51 (19-82)	55 (26 – 79)	49 (19-82)	0,432
Наличие ожирения, n (%)		37 (23)	8 (24)	29 (23)	0,056
Наличие сахарного диабета до начала терапии ИТК, n (%)		9 (6)	2 (6)	7 (6)	0,1
Наличие артериальной гипертензии до начала терапии ИТК, n (%)		54 (34)	15 (44)	39 (31)	0,208
Наличие атеротромботических ССЗ до начала терапии ИТК, n (%)		26 (16)	7 (21)	19 (12)	0,056
Принимаемые ИТК на момент обследования сердца и сосудов (n, %)	Иматиниб	25 (16)	4 (12)	21 (17)	0,102
	Нилотиниб	51 (32)	14 (41)	37 (29)	0,098
	Дазатиниб	26 (16)	6 (18)	20 (15)	0,120
	Понатиниб	44 (28)	9 (26)	35 (28)	0,080
	Бозутиниб	4 (2)	0	4 (3)	0,122
	Асциминиб	7 (5)	0	7 (5)	0,124
	PF-114	2 (1)	1 (3)	1 (3)	0,320
Предшествующие обследованию сердца и сосудов ИЛИ развитию АТО ИТК	Иматиниб	123 (77)	28 (82)	95 (76)	0,108
	Нилотиниб	45 (28)	8 (24)	37 (30)	0,098
	Дазатиниб	43(27)	10 (29)	33 (26)	0,124
	Понатиниб	4 (4)	0	4 (3)	0,086
	Бозутиниб	13 (8)	3 (9)	10 (8)	0,126
	Асциминиб	2 (1)	0	2 (2)	0,118
	PF-114	7 (4)	0	7 (6)	0,382
Группы риска по шкале SCORE2 / SCORE2-OP*	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	15 (9) / 41 (26) / 44 (28)	1 (3) / 6 (18) / 16 (47)	14 (11) / 35 (28) / 28 (22)	0,027
Группа риска по шкале «Категория кардиоваскулярного риска согласно ESC»**	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	50 (31) / 44 (28) / 65 (41)	5 (15) / 6 (18) / 23 (67)	45 (36) / 38 (30) / 42 (34)	0,002
Группа риска по шкале HFA-ICOS***	Низкая+умеренная /высокая /очень высокая	71 (45) / 70 (44) / 18 (11)	9 (26) / 20 (59) / 5 (15)	62 (50) / 50 (40) / 13 (10)	0,055
Доля пациентов с высокой/очень высокой группой риска согласно стратификации ESC 2021 на текущем ИТК	Иматиниб	17/25 (68%)	4/34 (12%)	13/125 (10%)	0,060
	Нилотиниб	36/51 (71%)	12/34 (35%)	24/125 (19%)	0,068
	Дазатиниб	20/26 (77%)	5/34 (15%)	15/125 (12%)	0,078
	Понатиниб	28/44 (64%)	7/34 (21%)	21/125 (17%)	0,056
	Бозутиниб	3 / 4 (75%)	0	3/125 (2%)	0,106
	Асциминиб	3 / 7 (43%)	0	3/125 (2%)	0,120
	PF-114	2 / 2 (100%)	1 (3%)	1/125 (1%)	0,184

*Группа риска определена у 100 (63%) пациентов
**Группа риска определена у 159 (100%) пациентов
***Группа риска определена у 159 (100%) пациентов

Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, SCORE2 – Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP - Systematic Coronary Risk Evaluation 2 in older patients, ESC – European Society of Cardiology, HFA-ICOS - Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society, АТО – атеротромботические осложнения

Результаты и обсуждение. Характеристика пациентов, включая анамнез приема ИТК, представлены в табл. 1. Структура зарегистрированных АТО (*n* = 34, 21,4% пациентов) представлена в табл. 2. Медиана времени от начала терапии ИТК, на фоне которого развилось АТО, до осложнения — 39,2 мес. (1,0–164,7). На фоне приема нилотиниба АТО развились у 14/34 пациентов (41%), понатиниба — у 9/34 больных (26%) (p = 0,05). Среди пациентов, у которых АТО развились на фоне приема понатиниба, 6 ранее получали нилотиниб (6/9, 67%). Достоверно чаще АТО выявлялись у пациентов с высокой и очень высокой категорией риска согласно ESC 2021 и HFA-ICOS (табл. 4). При однофакторном анализе предикторами развития АТО стали: возраст (p = 0,013), группа риска по шкалам ESC 2021 и HFA-ICOS (группа риска низкая/умеренная против высокая/очень высокая) (p = 0,041 и 0,009 соответственно), недостижение целевых показателей липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) через 6–12 мес. после начала терапии ИТК, на котором развилось АТО (p = 0,006), снижение плече-лодыжечного индекса (ПЛИ) <0,9 через 6–12 мес. от начала терапии ИТК, на котором развилось АТО (p = 0,009), терапия нилотинибом в анамнезе (p = 0,008), факт приема нилотиниба, дазатиниба или понатиниба (p = 0,000, 0,014, 0,000 соответственно). В мультивариантной модели предикторами развития АТО стали: нецелевые показатели ЛПНП через 6–12 мес. после начала терапии ИТК, на фоне которого развилось АТО (p = 0,007), проводимая терапия нилотинибом (p = 0,000) и понатинибом (p = 0,000). 5-летняя БСВ в группе низкого/умеренного и высокого/очень высокого риска согласно стратификации СС-риска ESC 2021 составила 95 и 77% соответственно (p = 0,03). 5-летняя БСВ в группе низкого/умеренного и высокого/очень высокого риска согласно шкале HFA-ICOS составила 90 и 75% соответственно (p = 0,03) (рис.).

Заключение. У пациентов с ХМЛ АТО ассоциированы с исходно высоким СС-риском. Наиболее неблагоприятный кардиоваскулярный профиль показали нилотиниб и понатиниб. Полученные данные подчеркивают необходимость оценки СС-риска перед назначением ИТК и его динамического контроля.

Таблица 2. Атеротромботические осложнения у пациентов с ХМЛ, принимающих ИТК

Атеросклеротические и тромбоэмболические осложнения (n=34)	Число пациентов: n, % от 34 / 159
Стенокардия напряжения или иные варианты стабильной ишемической болезни сердца (ИБС)	5 (15 / 3)
Нестабильная стенокардия	1 (3 / 0,6)
Острый инфаркт миокарда	1 (3 / 0,6)
Атеросклероз периферических артерий (гемодинамически значимый)	5 (15 / 3)
Атеросклероз периферических артерий (гемодинамически не значимый)	8 (23 / 5)
Атеросклероз висцеральных артерий	1 (3 / 0,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА)	7 (20 / 4)
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)	1 (3 / 0,6)
Внезапная сердечная смерть (ВСС)	1 (3 / 0,6)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	2 (6 / 1)
Венозный тромбоз	1 (3 / 0,6)
Тромбоз периферических артерий	1 (3 / 0,6)

Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, ХМЛ - хронический миелолейкоз

Таблица 4. Распределение АТО согласно группам риска SCORE2, ESC 2021, HFA-ICOS

Шкала	Низкий/умеренный риск (n; %)	Высокий риск (n; %)	Очень высокий риск (n; %)	P-value
SCORE2 / SCORE2-OP (риск не определен у 11 (32%)	1 (3%)	6 (18%)	16 (47%)	0,027
Категория кардиоваскулярного риска согласно ESC	5 (14%)	6 (18%)	23 (68%)	0,002
HFA-ICOS	9 (27%)	20 (59%)	5 (14%)	0,055

SCORE2-OP - Systematic Coronary Risk Evaluation 2 in older patients, ESC – European Society of Cardiology, HFA-ICOS - Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society, АТО – атеротромботические осложнения

Таблица 3. Профиль кардиотоксичности различных ИТК

Иматиниб		
Тип АТО	Количество АТО	Доза ИТК, на которой развилось АТО, мг
Стабильная стенокардия / иные варианты стабильной ИБС	1	400
ОНМК	2	400
ХСН	1	400
Тромбоз поверхностной вены	1	400
Нилотиниб		
Стабильная стенокардия / иные варианты стабильной ИБС	1	400
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически значимый	2 1	400 800
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически не значимый	1 3 1	400 600 800
ОНМК	1 2	600 800
Атеросклероз висцеральных артерий	1	800
Тромбоз периферических артерий	1	800
Дазатиниб		
Стабильная стенокардия / иные варианты стабильной ИБС	3	140
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически не значимый	1	100
Понатиниб		
Нестабильная стенокардия	1	15
ОИМ	1	45
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически значимый	1	45
ОНМК	2	15
ВСС	1	15
ТЭЛА	1	15
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически не значимый	1 1	10 30
PF-114		
Атеросклероз периферических артерий гемодинамически значимый	1	400
*1 АТО (хроническая сердечная недостаточность) развилось в периоде ремиссии без лечения (ранее пациент принимал иматиниб).		

Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, АТО – атеротромботические осложнения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ВСС – внезапная сердечная смерть, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Рис.1А. Категория кардиоваскулярного риска согласно стратификации ESC 2021

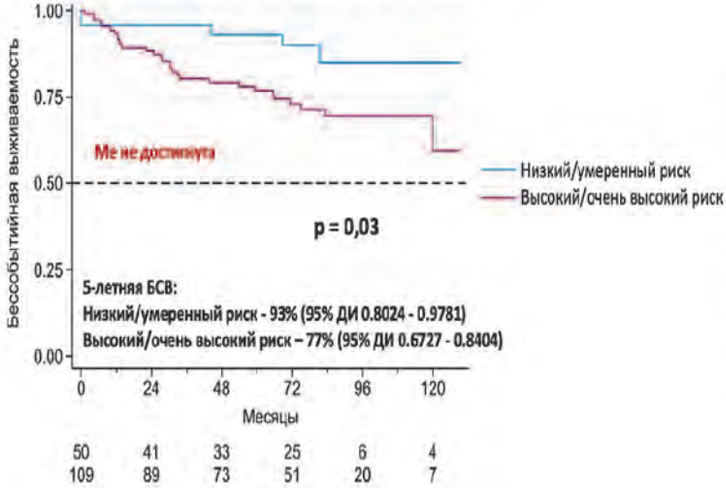


Рис.1Б. Группа риска кардиотоксичности согласно шкале кардиотоксичности HFA-ICOS

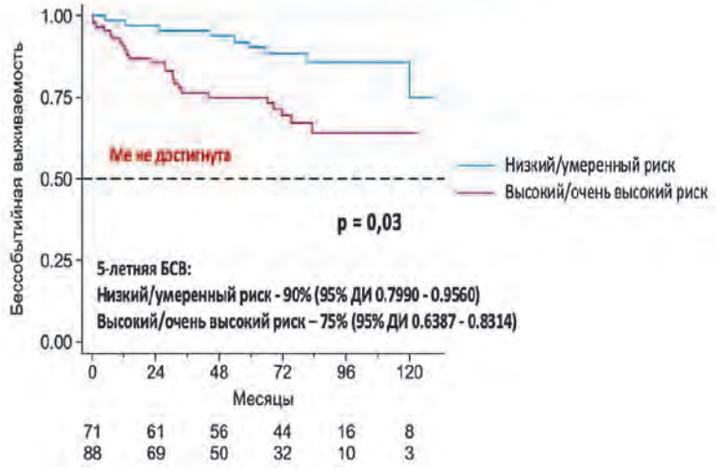


Рис. 10-летняя бессобытийная выживаемость пациентов, стратифицированных в различные категории СС-риска согласно ESC 2021 и категории риска развития кардиотоксичности согласно HFA-ICOS

Штыркова С.В.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Кашлакова А.И.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Данишян К.И.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРОГРАММ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

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

Введение. Дефицит гранулоцитов, а также токсическое воздействие противоопухолевых препаратов на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и нарушение ее барьерной функции являются важнейшими факторами, определяющими развитие инфекции мягких тканей параректальной области (ИМТПО) у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК).

Цель работы. Изучить вероятность развития аноректальных осложнений при различных вариантах опухолевых заболеваний системы крови и программах терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 654 пациента (310 мужчин и 344 женщины) в возрасте от 18 до 85 лет (медиана 52 года), впервые госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2019 г. по июнь 2020 г. с диагнозами: неходжкинская лимфома (НХЛ) (41,9%), множественная миелома (ММ) (26,15%), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (12,84%), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (19,11%). Медиана наблюдения за больными составила 5,8 месяца. Изучались результаты 2846 программ противоопухолевого лечения: 2116 (74,4%) курсов химиотерапии, 730 (25,6%) — нехимиотерапевтические схемы. В остальных случаях (n = 404) применялись другие методы лечения.

Результаты и обсуждение. Заболевания прямой кишки зарегистрированы у 145 (22,17%) из 654 пациентов. ИМТПО диагностирована у 29 (4,48%) пациентов. Вероятность развития аноректальных заболеваний к 180-му дню терапии составила для пациентов с ОМЛ 31%, ОЛЛ — 29%, НХЛ — 23%, ММ — 9%. Значимое увеличение вероятности развития аноректальных заболеваний было отмечено при использовании в противоопухолевых схемах антрациклиновых антибиотиков (33% vs 18%, p = 0,0004), цитарабина (32% vs 20%, p = 0,012), метотрексата (58% vs 22%, p = 0,019). Увеличение частоты аноректальных осложнений развивалось в разные сроки в зависимости от варианта терапии (при применении антрациклиновых антибиотиков — после 30-го дня от начала терапии, цитарабина — после 60-го дня, а метотрексата — после 90-го дня), но во всех случаях сохранялось в течение всего срока наблюдения. Вероятность развития ИМТПО к 180-му дню была существенно выше у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ — 11%, ОЛЛ — 10%), чем у пациентов с НХЛ (2%) и ММ (1%) (p = 0,0007).

Заключение. Вероятность развития инфекции мягких тканей параректальной области, а также других аноректальных осложнений существенно выше у пациентов с острыми лейкозами, а также при реализации программ противоопухолевой терапии, включающих антрациклины, цитарабин и метотрексат.

Шухов О.А.[1], Лазарева О.В.[1], Ледовских Ю.А.[3], Омельяновский В.В.[3], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСРЕДНЕННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В ПРИМЕНЕНИИ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

Введение. В рамках совместной научной работы НМИЦ гематологии и ЦЭККМП по определению потребности в расходах системы здравоохранения на основную и сопроводительную терапию пациентов с отдельными наиболее значимыми опухолевыми заболеваниями системы крови (оЗСК) с использованием современных методов диагностики, мониторинга и лечения согласно клиническим рекомендациям завершен этап работы по определение усредненной потребности в применении сопроводительной терапии и терапии осложнений.

Цель работы. Определить усредненную потребность в применении сопроводительной терапии и терапии осложнений при лечении основного заболевания по перечню 18 оЗСК.

Материалы и методы. На первом этапе был проведен анализ источников сведений о сопроводительной терапии и терапии осложнений (СТиТО) оЗСК и формирование на их основе блоков СТиТО при лечении основного заболевания. Сформированы следующие обобщенные блоки: профилактика инфекционных осложнений, лечение бактериальных инфекций, отдельные инфекции, требующие особого лечения, лечение герпесвирусных инфекций, лечение инфекций, вызванных грибами, лечение геморрагических осложнений, профилактика и лечение тромботических нарушений у гематологических пациентов, терапия пациентов с остеодеструктивным синдромом, терапия прочих нарушений других органов и систем, сопроводительная терапия при проведении специфической терапии. Экспертами были сформированы и валидированы перечни лекарственных препаратов, необходимых при применении методов медицинского вмешательства, с целью СТиТО. Произведен расчет стоимости по конкретным заболеваниям и отдельным блокам СТиТО.

Результаты и обсуждение. Анализ итоговой стоимости СТиТО на одного пациента (на один пациенто-год) показал, что наиболее дорогостоящей является СТиТО следующих ЗСК: острый миелобластный лейкоз (5,49 млн руб.), множественная миелома (3,63 млн руб.), фолликулярная лимфома (3,62 млн руб.), а анализ общей итоговой стоимости СТиТО (всей популяции): множественная миелома (48 775 млн руб.), острый миелобластный лейкоз (32 954 млн руб.), агрессивные нефолликулярные лимфомы (23 322 млн руб.). Наиболее затратные блоки СТиТО (на один усредненный пациенто-год): лечение и профилактика бактериальных (593 498 руб.), грибковых (280 415 руб.) инфекций, применение внутривенного иммуноглобулина (235 867 руб.). Итоговая стоимость сопутствующей терапии и терапии осложнений ЗСК на всю популяцию больных в год по перечню анализируемых нозологий составляет 189,6 млрд рублей (рисунок).

Рис. Итоговая стоимость сопутствующей терапии и терапии осложнений опухолевых заболеваний системы крови на всю популяцию пациентов в год, млн руб.

Заключение. Сопроводительная терапия является неотъемлемой частью программной терапии гемобластозов и лимфом и вносит существенный вклад в выживаемость больных после проведенного химиотерапевтического лечения. Наиболее затратной частью СТиТО является лечение и профилактика инфекционных осложнений — основных причин смертности у пациентов в ремиссии ЗСК. Расходы на сопроводительную терапию должны быть учтены в стоимости случая оказания медицинской помощи пациентам с оЗСК, так как составляют существенную долю затрат на лечение и оказывают значимое влияние на его эффективность

Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Абрамова Т.В., Селиванова Д.С., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л.

НАРУШЕНИЯ ЧИСЛА КОПИЙ ГЕНОВ АЛЬФА- И БЕТА-ЦЕПЕЙ ГЕМОГЛОБИНА И ГЕМОГЛОБИНЫ С ГИБРИДНЫМИ ЦЕПЯМИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемоглобины человека состоят из двух гомодимеров альфа- и бета-подобных цепей. Гены, кодирующие цепи гемоглобина, расположены двумя кластерами. Кластер генов, кодирующих альфа-подобные цепи (*HBZ*, *HBA1*, *HBA2*), расположен на 16-й хромосоме. Кластер генов, кодирующих бета-подобные цепи (*HBE1*, *HBG1*, *HBG2*, *HBD*, *HBB*), — на 11-й хромосоме. Внутри кластера гены расположены в порядке их экспрессии в ходе онтогенеза. Гены разных стадий возникли в результате ряда дупликаций предкового гена, вероятно, общего для обоих кластеров, вследствие чего гены глобиновых цепей и фланкирующие их области гомологичны. Такое строение может приводить к неравному кроссинговеру и, как следствие, изменению числа копий генов или появлению гибридных генов. Такие нарушения в генах цепей гемоглобина описаны в меньшей степени, чем точечные нуклеотидные замены. Это связано с относительно недавним развитием метода мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA), который сделал изучение изменения копийности генов без известных точек разрыва более доступным. Уменьшение числа копий приводит к талассемии, увеличение может при наличии сопутствующих талассемических мутаций модифицировать их фенотип. Появление гибридных генов приводит к синтезу аномальных гемоглобинов.

Цель работы. Описать варианты нарушений числа копий и появления гибридных генов в альфа- и бета-глобиновых кластерах для российской популяции.

Материалы и методы. Методом MLPA были выявлены нарушения альфа-кластера у 20 пациентов с альфа-талассемией, 2 пациентов — с легким течением бета-талассемии и 3 пациентов — с тяжелым течением бета-талассемии. В бета-глобиновом кластере нарушения были выявлены у 9 пациентов с талассемией и у 3 пациентов — с аномальным гемоглобином.

Результаты и обсуждение. Было выявлено шесть вариантов делеций в альфа-кластере (табл. 1 и 2). Все они описаны в литературе. Четыре из них (-a4.2(C), -a3.7(B), -a3.7(F), -a3.7(D)) связаны с неравным кроссинговером между генами *HBA1* и *HBA2*, оставшиеся (-MED1 и (-a)20.5) обусловлены другими механизмами. Два выявленных типа трипликации генов *HBA1* и *HBA2* также связаны с неравным кроссинговером и описаны в литературе. В бета-глобиновом кластере было выявлено четыре варианта делеций. Все они не связаны с неравным кроссинговером. Наиболее распространенной была описанная ранее сицилийская делеция. Остальные три встречены впервые. У двух пациентов выявлен гибридный ген *HBD/HBB*, связанный с синтезом аномального гемоглобина Leporе.

Заключение. Все нарушения, выявленные в альфа-глобиновом кластере, ранее описаны в литературе и для них уже разработаны системы диагностики методом секвенирования по Сэнгеру, что делает возможным проведение генетической диагностики в российской популяции без использования MLPA. В бета-глобиновом кластере, напротив, несмотря на то что в российской популяции ярко выраженная мажорная делеция описана в литературе и для нее разработана система детекции на основе секвенирования по Сэнгеру, присутствует значительная доля редких, не описанных ранее делеций, что делает диагностику для российской популяции крайне затруднительной без использования MLPA.

Таблица 1. Типы нарушений, выявленные в российской популяции

	Название	Точки разрыва	N хромосом
Бета-глобиновый кластер	SI	NG_000007.3:g.64336_77738del	7
	New1 (bf481)	NG_000007.3:g. 70107_71912del	1
	New2(bf1501)	NC_000011.10:g.5209260_5249391del	1
	New3 (bf1654)	NC_000011.10:g.(5215871_5224943)_(5233032_5234583)del	1
	Hb lepore	NG_000007.3:g. (63033_64584)_(70727_71150)del	3
Альфа-глобиновый кластер	-a4.2(C)	NC_000016.10:g.169818_174075del	1
	-a3.7(B)	NG_000006.1:g.34311_38114del	1
	-a3.7(F)	NG_000006.1:g.33103_36906del	2
	-a3.7(D)	NG_000006.1:g.34247_38050del	15
	-MED1	NC_000016.10:g.162862_180269delins[A;125806_125933inv;CTACA]	2
	(-a)20.5	NG_000006.1:g.18201_37870del	16
	aaaanti3.7(F)	NG_000006.1:g.33103_36906dup	2
	aaaanti3.7(D)	NG_000006.1:g.34247_38050dup	1

Таблица 2. Генотипы пациентов, выявленные в ходе исследования

	Изменение числа копий	Патогенные варианты в гене HBB	N пациентов
Альфа-глобиновый кластер	-a3.7(F)/N	CD5 [-CT]/N	1
	-a3.7(D)/N		1
	-a3.7(D)/N	CD8 [-AA]/IVSI+6 [T>C]	1
	-a3.7(B)/-a3.7(D)		1
	(-a)20.5/-a3.7(D)		12
	(-a)20.5/-a3.7(F)		1
	(-a)20.5/N		2
	(-a)20.5/-a4.2(C)		1
	--MED1/N		2
	aaaanti3.7(F)/N	CD8 [-AA]/N	2
	aaaanti3.7(D)/N	IVSI+1 [G>A]/N	1
Бета-глобиновый кластер	SI/SI		1
	SI/N		4
	SI/N	IVSII+1 [G>A]/N	1
	New1/N		1
	New2/N		1
	New3/N		1
	Hb lepore/N		3

Эстрина М.А., Куга П.С., Кулагина И.И., Митина С.В., Богомольный М.П., Бабенко Е.В., Городнова М.А., Алянский А.Л., Певцов Д.Э.

ВЫБОР ПРОТОКОЛА ЗАГОТОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ. ОПЫТ НИИ ДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ

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

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения гематологических, онкологических, миело- и лимфопролиферативных, наследственных и аутоиммунных заболеваний. Нет трансплантата — нет трансплантации.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности и критерии выбора протокола (MNC, cMNC) заготовки гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСКПК).

Материалы и методы. За период с 01.01.2022 по 31.10.2025 в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой была выполнена заготовка ГСКПК у 510 пациентов (из которых <18 лет 136 (26,67%) чел.) и у 673 аллогенных доноров. Медиана возраста для всех пациентов составила 43,7 года (8 мес. — 73 года), для пациентов <18 лет — 7,2 года (8 мес. —17,9 года), для аллогенных доноров — 37,6 года (7–69 лет). Распределение аллогенных доноров по полу: 317 жен. (47,1%) (2022 г. — 76 (49,7%), 2023 г. — 78 (43,3%), 2024 г. — 89 (48,4%), 2025 г. — 74 (47,4%)), 356 мужчин (52,9%). Заготовка ГСКПК проводилась на сепараторе клеток крови Spectra OPTIA (n = 1604) по протоколам MNC (n = 1385 (86,3%)) и cMNC (n = 219 (13,7%)). Сосудистый доступ: у пациентов — 100% центральные вены (ЦВК); у доноров: периферические вены — n = 473 (70,3%), ЦВК n = 200 (29,7%) (ЦВК 2022 г. n = 55 (34,6%, 2023 г. n = 61 (33,89%), 2024 г. n = 51 (27,72%), 2025 г. n = 33 (21,2%)). Подсчет клеток $CD34^+$ проводился методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение. За указанный период было выполнено 727 аферезов ГСКПК у пациентов (заготовлен трансплантат на 641 ауто-ТГСК) и 877 заготовок у аллогенных доноров (получен

трансплантат на 698 алло-ТГСК). По протоколу MNC у 396 пациентов выполнено 597 (82,2%) аферезов ГСКПК, у 578 доноров проведено 772 (88%) аферезов ГСКПК. По протоколу cMNC у 114 пациентов проведено 130 (17,8%) аферезов ГСКПК (пациенты < 18 лет: по протоколу cMNC 59 (169 всего) (34,9%): 2022 г. — 6 (12%), 2023 г. — 8 (19,5%), 2024 г. — 26 (52%), 2025 г. — 19 (67,9%)). По протоколу cMNC у 97 доноров проведено 105 (12%) аферезов ГСКПК (2022 г. — 0, 2023 г. — 13 (5,6%), 2024 г. — 32(13,6%), 2025 г. — 60 (30,2%)). По $CD34^+$ по протоколу MNC в среднем заготовлено за один аферез: у пациентов — 3,62 ± 1,94 (0,8–22)×10^6/кг веса реципиента (у пациентов <18 лет — 4,65 ± 1,9 (0,8–22)×10^6/ кг веса реципиента); у доноров — 5,72 ± 2,3 (0,9–32)×10^6/ кг веса реципиента. Количество $CD34^+$ по протоколу cMNC в среднем за один аферез составило: у пациентов — 3,76 ± 1,91 (1,2–24)×10^6/кг веса реципиента (у пациентов <18 лет — 5,02 ± 1,7 (1,2–24)×10^6/кг веса реципиента); у доноров — 5,6 ± 1,9 (0,7–26)×10^6/кг веса реципиента. Осложнения (дисэлектролитемия), связанные с проведением заготовки, зафиксированы: по протоколу MNC: у 57 (14,4%) пациентов; у 22 (3,8%) доноров; по протоколу cMNC: у 12 (10,5%) пациентов, у 3 (3,1%) доноров.

Заключение. Оба протокола заготовки ГСКПК на сепараторе клеток крови Spectra OPTIA эффективны и безопасны. Использование протокола cMNC позволяет снизить частоту постановки ЦВК у аллогенных доноров. В каждой клинической ситуации может быть выбран тот или иной протокол. Наши критерии выбора протокола заготовки ГСКПК cMNC: лейкаферез у детей массой менее 30 кг, пациенты и доноры с «сомнительным» сосудистым доступом.

Юдинцева О.С., Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Быкова Т.А., Антонова Т.В., Паина О.В., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕАКТИВАЦИЮ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Реактивация герпесвирусов (цитомегаловирус — ЦМВ, вирус Эпштейна — Барр — ЭББ, герпесвирус человека 6-го типа — ГВЧ-6) остается важной проблемой у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Выявить клинико-гематологические и трансплантационные факторы вирусных реактиваций у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 210 детей с ОЛЛ (медиана возраста — 9 лет), получивших первую алло-ТГСК в 2018–2024 гг. Еженедельный мониторинг ЦМВ, ЭББ и ГВЧ-6 проводили методом количественной ПЦР до +100 дня. Статистический анализ выполнен с использованием метода Каплана — Мейера, точного теста Фишера, регрессии Кокса и анализа конкурирующих рисков ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Реактивация хотя бы одного герпесвируса выявлена у 65,0% пациентов: ЦМВ — у 57,0%, ГВЧ-6 — у 58,0%, ЭББ — у 39,0%; микст-инфекции — у 22,9%. Медианы времени реактивации: ГВЧ-6 — Д+29, ЦМВ — Д+35, ЭББ — Д+53. Наиболее значимыми предикторами реактивации оказались тип донора и степень HLA-несовместимости. При гаплоидентичных трансплантациях частота реактивации ГВЧ-6 составила 44,3% против 13,0% при полностью совместимых донорах ($p = 0,0001$), соотношение рисков — 4,81 (95% ДИ: 1,94–11,88), рис. 1. При HLA-несовместимости ГВЧ-6 выявляли у 42,9% пациентов против 10,5% при полной совместимости ($p = 0,0001$). Реактивация герпесвирусов была обнаружена у 98 пациентов (69%) в случае донора старше 29 лет и у 39 пациентов (57,3%) в случае донора младше 29 лет, $p = 0,0979$. Реактивация HHV-6 отмечена у 59% пациентов с донорами старше 29 лет и у 30,8% — с донорами младше 29 лет ($p = 0,05$). При применении миелоаблативных режимов кондиционирования (MAC) реактивация отмечена у 70% ($n = 91$), при RIC — у 80% пациентов ($n = 46$ из 58; 30,9%), $p = 0,164$. Частота реактивации герпесвирусов была выше у пациентов, получавших моноклональные антитела до алло-ТГСК (70% vs 61,2%, $p = 0,257$). Пол, возраст реципиента, иммунофенотип ОЛЛ, статус заболевания, источник трансплантата, АВО-несовместимость и тип профилактики РТПХ статистически не влияли на риск реактивации ($p > 0,05$), рис. 2.

Заключение. Реактивация герпесвирусов у детей с ОЛЛ после алло-ТГСК выявлялась в 65% случаев. Наиболее значимыми факторами вирусных реактиваций, особенно ГВЧ-6, являлись гаплоидентичный тип донор и HLA-несовместимость, а также возраст донора старше 29 лет. У пациентов, получивших предшествующую терапию моноклональными антителами, отмечалась тенденция к повышению частоты вирусных реактиваций. Аналогичная тенденция отмечена и при использовании RIC. Клинико-гематологические характеристики реципиента не оказывали статистически значимого влияния. Полученные данные подчеркивают необходимость усиленного вирусологического мониторинга и раннего начала превентивной противовирусной терапии у реципиентов гаплоидентичных и HLA-несовместимых трансплантатов, а также у пациентов, получивших моноклональные антитела до алло-ТГСК.

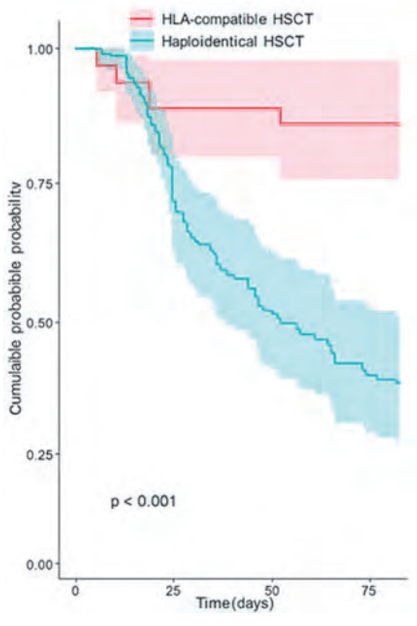


Рис. 1. Кумулятивная частота реактивации ГВЧ-6 в зависимости от типа донора. Метод Каплана — Мейера с анализом конкурирующих рисков ($p < 0,001$)

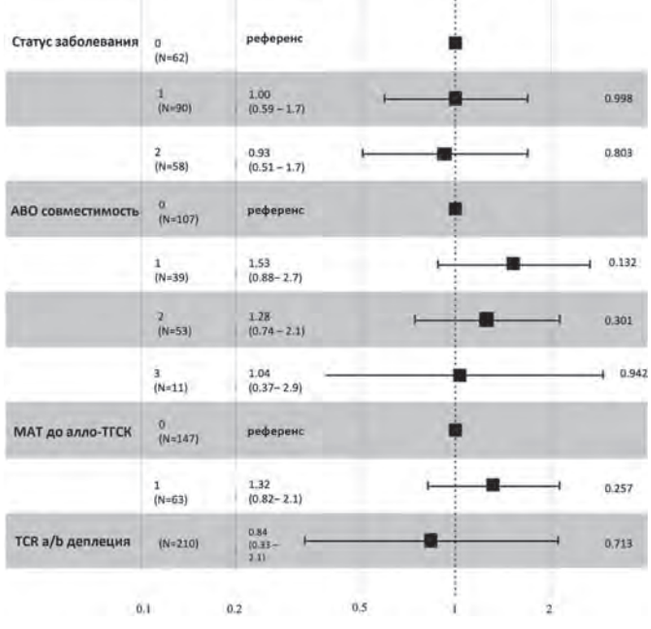


Рис. 2. Многофакторный анализ предикторов реактивации герпесвирусных инфекций у пациентов после алло-ТГСК

Юсупов Т.Р.[1], Кислова М.И.[1], Дмитриева Е.А.[1], Кобзев Ю.Н.[1], Лобань А.П.[1], Гладышева М.А.[2], Обухова Т.Н.[2], Бидерман Б.В.[2], Судариков А.Б.[2], Птушкин В.В.[1], Никитин Е.А.[1]

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСФОРМАЦИИ РИХТЕРА: 15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

[1]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансформация Рихтера (ТР) при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом, а стандартные химиоиммунотерапевтические подходы (ХИТ) часто обеспечивают ограниченную длительность контроля заболевания.

Цель работы. Охарактеризовать клинический профиль пациентов с ТР, варианты лечения и исходы в условиях одного центра.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование 63 пациентов с ТР, получавших лечение в ММНКЦ им. С. П. Боткина с 2010 по 2025 год. ОВ рассчитывали от даты установления диагноза ТР до смерти или последнего контакта. Таргетные препараты (Т) в 1-й линии терапии ТР определяли по наличию в схеме ингибиторов тирозинкиназы Брутона, венетоклакса, ингибиторов контрольных точек или обинутузумаба.

Результаты и обсуждение. В когорту были включены 41 мужчина и 22 женщины; медианный возраст на момент трансформации составил 64 года (разброс 40–91). Семь пациентов (11%) не получали терапию ХЛЛ до установки диагноза ТР. Гистологическое подтверждение ТР проведено у 45/63 (71,4%). По данным регистра диффузная В крупноклеточная лимфома у 42 пациентов, вариант ТР в лимфому Ходжкина — у 2; экстранодулярная плазмобластная лимфома EBER-негативная — 1. Медиана числа линий терапии ХЛЛ до трансформации — 4 (разброс 0–10), медиана числа линий терапии трансформации — 1 (разброс 0–7). Время от постановки диагноза ХЛЛ до ТР составило медиану 59 месяцев (разброс 0–227). Время от начала 1-й линии терапии ХЛЛ до ТР составило медиану 37,5 месяца (разброс 0–153). Медиана общей выживаемости от момента постановки диагноза ТР составила 5,62 месяца, 1-летняя выживаемость — 36%. Делеция 17p выявлена у 14/36 обследованных (38,9%), делеция 11q — у 9/26 (34,6%), делеция 13q — у 8/26 (30,7%), трисомия 12 — у 4/26 (15,4%). Мутации *TP53* были выявлены у 10/14 (71,4%) пациентов. У 100% (30/30 пациентов) пациентов был определен немутированный статус IGHV. Исследование клональной связанности было проведено у 5 пациентов, из которых она была установлена у 4. В 1-й линии терапии трансформации Т применялись у 24 (38,1%) пациентов, ХИТ — 27 (42,8%), лучевая терапия — у 3 (4,8%), хирургическое лечение — у 2 (3%). У 21/24 (87,5%) пациентов получили Т в 1-й линии ТР и применяли Т для лечения ХЛЛ, тогда как 17/27 (63%) получили ХИТ для ТР, но применяли Т для терапии ХЛЛ. Семь пациентов (11%) не смогли начать терапию по тяжести состояния. У 2 пациентов была проведена алло-ТГСК, оба достигли полной ремиссии, 1 проведено CAR-T. Медиана общей выживаемости от момента установки диагноза ТР в группе с Т составила 13 месяцев, тогда как в группе ХИТ — 12,5 месяца (p = 0,8) (рисунок). Количество линий терапии ХЛЛ в анамнезе, использование Т для лечения ХЛЛ, возраст на момент постановки диагноза ТР не оказали влияния на результаты (p > 0,05).

Заключение. Данное описательное исследование раскрыло проблемы гармонизации оценки гистологического материала ТР с определением клональности, рационального выбора терапии 1-й линии с включением Т у пациентов с ТР. Остается открытым вопрос оптимальной тактики ведения пациентов, особенно молодого возраста, с целью подготовки к проведению алло-ТГСК и CAR-T в качестве консолидации.

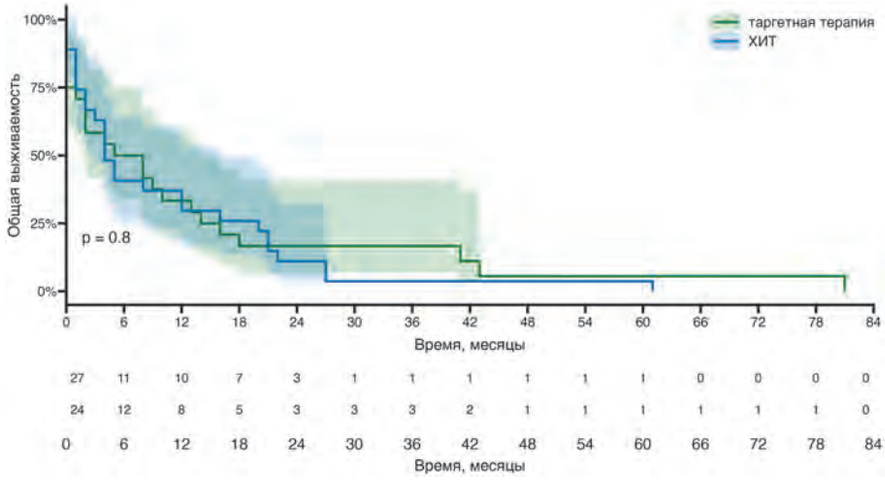


Рис. Кривые ОВ пациентов с ТР в зависимости от типа терапии 1-й линии. Зеленая линия — таргетная терапия (n = 24), синяя линия — химиоиммунотерапия (n = 27). Показаны 95% доверительные интервалы. p = 0,80

Яковлева Е.В.[1], Яструбинецкая О.И.[1], Андреев Н.В.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ТРОМБОЗЫ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ДЕФИЦИТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

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

Введение. Играет ли дефицит фактора свертывания крови протективную роль в отношении тромбозов — вопрос дискутабельный. На сегодня исследования показывают, что при гемофилии частота тромботических событий такая же, как и в общей популяции. Ряд факторов свертывания крови имеют многофункциональную роль в гемостазе, участвуя в противоположных процессах (свертывания, антикоагуляции, фибринолиза), поэтому тромбозы могут быть в том числе клиническим проявлением некоторых наследственных коагулопатий.

Цель работы. Охарактеризовать группу больных с наследственными дефицитами факторов свертывания крови, имеющих в анамнезе тромбозы.

Материалы и методы. Группу исследования составили 26 больных (16 мужчин и 10 женщин) с наследственными дефицитами факторов свертывания крови и тромбозами.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил 54 года (24–86). Средний возраст больных на момент случившегося тромбоза составил 47 лет (19–80). У 26 больных состоялось 27 тромботических событий. Спектр тромботических событий представлен в 63% случаев венозными тромбозами (у 17 больных), в 37% случаев — артериальными (у 10 больных). У одного больного гемофилией В состоялся и артериальный, и венозный тромбоз. Среди 26 больных — 8 больных с наследственным нарушением образования фибриногена, 6 больных — с гемофилией А, 5 больных — с гемофилией В, 3 больных — с гипопроконвертинемией, 2 — с болезнью Виллебранда, 2 больных — с дефицитом XII фактора свертывания крови. Два случая оказались фатальными: тромбоэмболия легочной артерии у больного с гиподисфибриногенемией и острый инфаркт миокарда у больного с гипопроконвертинемией. Были оценены протромботические факторы риска в исследуемой группе: гипертоническая болезнь и гиперлипидемия — у 8 (31%) больных, избыточная масса тела — у 5 (19%) больных, оперативные вмешательства — у 4 (15%), наличие венозного катетера — у 3 (12%), сахарный диабет — у 4 (15%) больных, прием КОК — у 2 (8%), инфекционный процесс — у 2 (8%), цирроз печени — у 1 больного (4%). У 4 (15%) больных тромбозы случились на фоне интенсивной гемостатической терапии в периоперационном периоде.

Заключение. В группе наследственных коагулопатий венозные тромбозы превалируют над артериальными. Среди больных с дефицитами факторов свертывания крови наиболее часто тромбозы встречаются у больных с нарушением образования фибриногена. У большинства больных развитие тромбоза ассоциировано с наличием дополнительных протромботических факторов. У 15% больных возможна связь тромботических событий с интенсивной гемостатической терапией.

Яковлева Ю.С., Цвирко К.С., Власова Ю.Ю., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В ЭРУ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

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

Введение. Прогноз пациентов с бластным кризом хронического миелолейкоза (БК ХМЛ) остается крайне неудовлетворительным в эру ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 12 месяцев. Роль и время выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остаются неопределенным.

Цель работы. Целью данного исследования было оценить исходы пациентов с БК ХМЛ в зависимости от выполнения алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 170 пациентов с БК ХМЛ, наблюдающихся в центре НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2001 по 2025 г. Диагноз БК ХМЛ верифицирован на основании критериев ВОЗ-2022. 79 пациентов (46%) получили алло-ТГСК, у 91 пациента (54%) не проводилась алло-ТГСК. Обе группы сопоставимы по основным биологическим характеристикам: наличие дополнительных хромосомных аберрации (ДХА) (p = 0,4); комплексного кариотипа / 3q26 (p = 0,3); мутаций BCR::ABL1 (p = 0,5); экстрамедуллярных поражений (ЭМ) (p = 0,4).

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 63,3 месяца (57,1–69,5) 5-летняя ОВ во всей когорте пациентов составила 26,5% (95% ДИ: 19,5–33,8). Медиана ОВ пациентов с алло-ТГСК (ландмарк-анализ 6 месяцев от развития БК) — 60 месяцев (95% ДИ: 16,3 — не достигнуто), в группе без алло-ТГСК — 21,4 месяца (95% ДИ: 7,7 — не достигнуто) (p = 0,044). Выполнение алло-ТГСК в первые 10 месяцев от БК не демонстрировало влияния на улучшение ОВ (p = 0,3) (рисунок). ДХА (ОР 3,1, 95% ДИ: 1,7–5,8, p < 0,001), комплексный кариотип / 3q.26 (ОР 2,8, 95% ДИ: 1,5–5,1, p = 0,001) негативно влияли на ОВ по данным однофакторного анализа. Возраст, время развития БК (БК *de novo* / из предшествующей хронической фазы), иммунологический вариант БК, мутации BCR::ABL1, ЭМ не влияли на ОВ. При проведении многофакторного анализа только алло-ТГСК продемонстрировала влияние на улучшение ОВ (ОР 0,3, 95% ДИ: 0,2–0,4, p < 0,001), ДХА сохраняли негативное влияние на ОВ (ОР 1,9, 95% ДИ: 1,3–2,8, p = 0,002).

Заключение. Прогноз пациентов с ХМЛ БК неутешительный в эту ИТК. Алло-ТГСК улучшает результаты терапии. Выполнение алло-ТГСК в первые 6 месяцев от БК демонстрирует наилучшие результаты. Необходимо своевременное направление пациентов в трансплантационный центр.

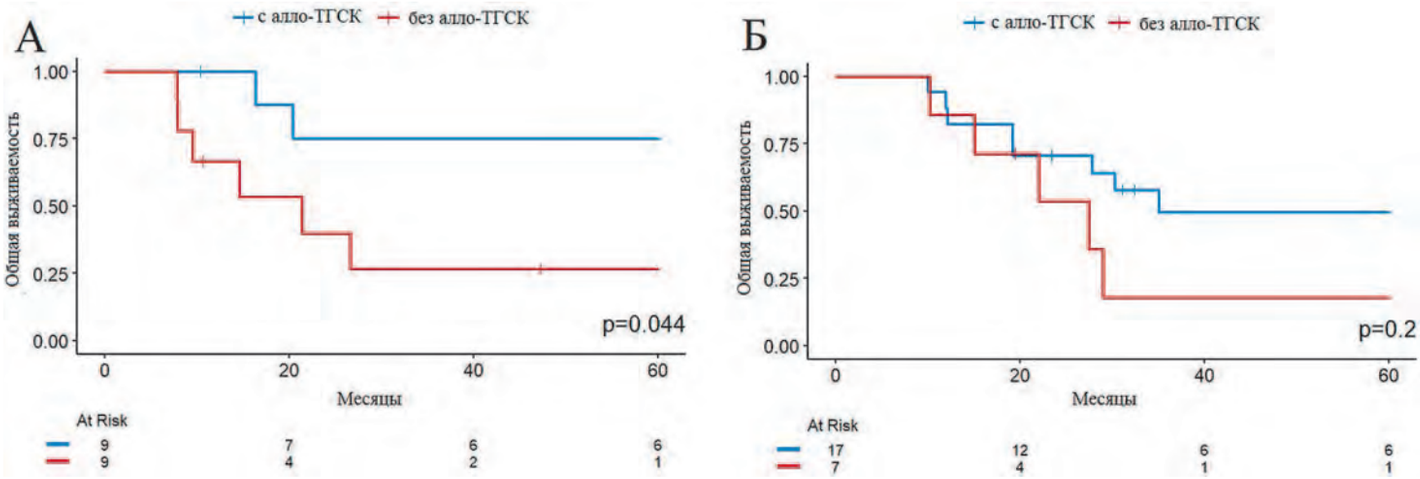


Рис. ОВ пациентов с ХМЛ БК в зависимости от времени выполнения алло-ТГСК (ландмарк-анализ): *А* — ландмарк-анализ 6 месяцев от развития БК. *Б* — ландмарк-анализ 10 месяцев от развития БК

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ VIII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абдулкадырова Н.М., Дедяев В.А., Тихомиров Д.С., Лучкина В.К., Моздон М.А., Ерошенков Д.Ю., Терехова Е.О., Абдулпатахов А.Ш., Горенкова Л.Г.

ОПЫТ УСПЕШНОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ С

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является высокоэффективным методом консолидирующей терапии при ряде гематологических заболеваний. Однако ее проведение у пациентов с активной вирусной инфекцией, такой как острый гепатит С (ОГС), сопряжено с существенными рисками. Высокодозная химиотерапия может потенцировать гепатотоксичность и привести к реактивации вируса, что ставит под угрозу как безопасность процедуры, так и ее общий успех.

Цель работы. Продемонстрировать опыт успешного проведения ауто-ТГСК на фоне верифицированного острого гепатита С.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента Ш. 44 лет с диагнозом экстранодальная NK/T-клеточная лимфома, назальный тип, IIE стадия по Ann Arbor, промежуточный риск, состояние после 4 курсов ХТ по схеме AspMetDex, направленного на фоне полного метаболического ответа в ФГБУ «НМИЦ гематологии» для проведения ауто-ТГСК в качестве консолидации достигнутого противоопухолевого ответа. На этапе мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в ходе обследования в крови была выявлена репликация РНК вируса гепатита С (RNA-HCV 27 100 мЕ/мл) без лабораторных признаков цитолитического синдрома. Пациент был консультирован врачом-инфекционистом по месту жительства, где был подтвержден активный гепатит С и назначена специфическая противовирусная терапия софорсбувиром (400 мг) + велпатасвиром (100 мг). Спустя 2 недели этиотропной терапии вирус в крови более не обнаруживался. Принимая во внимание агрессивный характер заболевания, задержка консолидации была сопряжена с риском раннего рецидива, поэтому было принято решение о проведении ауто-ТГСК на фоне противовирусной терапии. После предтрансплантационного кондиционирования в режиме CEAM пациенту была проведена трансфузия $2{,}63\times10^6$/кг $CD34^+$ клеток.

Результаты и обсуждение. При исследовании лейкоконцентрата в контейнере была обнаружена РНК вируса в количестве 24 600 мЕ/мл, однако при дальнейшем наблюдении пациента РНК вируса гепатита С в крови не детектировалась ни во время периода миелотоксического агранулоцитоза, ни после восстановления лейкоцитов на +9 день. Посттрансплантационный период протекал без особенностей.

Заключение. Адекватная противовирусная терапия гепатита С делает возможным проведение ауто-ТГСК у инфицированных пациентов с минимальным риском реактивации вируса. Данный клинический случай демонстрирует, что трансфузия концентрата лейкоцитов, контаминированных вирусом гепатита С, на фоне терапии ингибиторами РНК-зависимой РНК-полимеразы не привела к фульминантной реактивации вируса гепатита С.

Абрамова Т.В.[1], Сурин В.Л.[1], Пшеничникова О.С.[1], Селиванова Д.С.[1], Димитриева О.С.[1], Саломашкина В.В.[1], Герб М.В.[1], Сац Н.В.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ РАНДЮ – ОСЛЕРА – ВЕБЕРА (НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЕЙ)

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

Введение. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ, болезнь Рандю — Ослера — Вебера) — редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, проявляющееся сосудистыми изменениями типа телеангиэктазий на слизистых оболочках и коже, а также развитием артериовенозных мальформаций, в основном в легких, печени и мозге. Распространенность заболевания составляет приблизительно 1:6000. Генетическое тестирование часто полезно для постановки или подтверждения диагноза НГТ. В настоящее время выделяют четыре генетические формы данного заболевания: 3 типа связаны с генами *ACVRL1, ENG* и *GDF2*, еще 1 — ассоциирован лишь с хромосомным локусом (7p14). Отдельной формой заболевания является сочетание синдрома ювенильного полипоза и НГТ, встречающееся примерно у 2% пациентов с НГТ и ассоциированное с мутациями в генах *SMAD4* или *BMPR1A*.

Цель работы. Описать спектр и частоту выявления генетических нарушений в генах *ACVRL1, ENG, SMAD4, GDF2* и *BMPR1A* у больных НГТ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы ДНК от 24 неродственных пациентов с подозрением на НГТ (7 муж., 17 жен.) в возрасте 19–67 лет (Me = 50,5). Всем больным выполнен анализ первичной структуры генов *ACVRL1, ENG, SMAD4, GDF2* и *BMPR1A* методом секвенирования по Сэнгеру. Двум больным проведено полногеномное секвенирование (WGS) на базе ООО «Биотехнологический кампус» в рамках договора о научном сотрудничестве.

Результаты и обсуждение. По результатам генетической диагностики генные нарушения обнаружены у 23 из 24 пациентов (95,8%) (таблица). Мы идентифицировали 22 различных генетических варианта. Только вариант p.Arg374Trp в гене *ACVRL1* был выявлен у двух пациентов, остальные были встречены однократно. В гене *ACVRL1* было выявлено 12 патогенных вариантов у 13 больных (54,1%). Три из них (p.Val444Ter, p.Glu470AspfsTer32, c.314-2A>T) являлись ранее не описанными в литературе и международных базах данных. В гене *ENG* выявлены 9 генетических вариантов у 9 больных (37,5%): два неопределенного клинического значения и семь патогенных. Три варианта ранее не были описаны. У двух пациентов из общей группы по результатам секвенирования по Сэнгеру не было обнаружено мутаций, поэтому им было выполнено WGS. У одного из них предполагается наличие крупной делеции экзонов 4–15 гена *ENG*, а у другого — дупликации экзонов 4–10 в том же гене. Данные варианты планируется подтвердить с помощью метода MLPA. В гене *SMAD4* был выявлен один ранее описанный вариант неопределенного клинического значения у одного пациента (4,2%). В генах *GDF2* и *BMPR1A* патогенные варианты не обнаружены.

Заключение. В данном исследовании методами секвенирования по Сэнгера и WGS мы выявили изменения в генах *ACVRL1, ENG* и *SMAD4* у 95,8% пациентов с болезнью Рандю — Ослера — Вебера. Это первая работа, посвященная изучению мутационного спектра у больных наследственной геморрагической телеангиэктазией в нашей стране. У одного пациента с диагностированной болезнью

при использовании метода секвенирования по Сэнгеру выявить генетические нарушения не удалось, что диктует необходимость внедрения в диагностический процесс высокотехнологических методов (таких, как WGS и MLPA).

Таблица. Мутационный спектр у больных НГТ (*n* = 23)

№ п/п	Исследуемый ген	Вариант	Локализация	Тип варианта	Класс патогенности	Описание в базах данных	gnomAD v4.1.0
1	*ACVRL1*	c.1198G>C (p.Ala400Pro)	экзон 8	миссенс	PAT	**да**	нет
2	*ENG*	дупликация экзоны 4–10*	экзоны 4–10	крупная инсерция	PAT	нет	нет
3	*ENG*	делеция экзоны 4–15*	экзоны 4–15	крупная делеция	PAT	нет	нет
4	*ACVRL1*	c.229T>C (p.Cys77Arg)	экзон 3	миссенс	PAT	**да**	нет
5	*ACVRL1*	c.743_744del (p.Thr248SerfsTer143)	экзон 6	делеция	PAT	**да**	нет
6	*ENG*	c.67+1G>A	интрон 1	нарушение сплайсинга	PAT	**да**	нет
7	*ENG*	c.621C>A (p.Cys207Ter)	экзон 5	нонсенс	PAT	**да**	нет
8	*ACVRL1*	c.200G>A (p.Arg67Gln)	экзон 3	миссенс	PAT	**да**	нет
9	*ACVRL1*	c.1120C>T (p.Arg374Trp)	экзон 8	миссенс	PAT	**да**	**да**
10	*ACVRL1*	c.1120C>T (p.Arg374Trp)	экзон 8	миссенс	PAT	**да**	**да**
11	*ACVRL1*	c.822G>A (p.Trp274Ter)	экзон 7	нонсенс	PAT	**да**	**да**
12	*ENG*	c.662T>C (p.Leu221Pro)	экзон 5	миссенс	PAT	**да**	нет
13	*ACVRL1*	c.1330_1332delinsT (p.Val444Ter)*	экзон 9	делеция/ инсерция	PAT	нет	нет
14	*ACVRL1*	c.1347del (p.Thr450ProfsTer15)	экзон 9	делеция	PAT	**да**	нет
15	*ENG*	c.360+1G>A	интрон 3	нарушение сплайсинга	PAT	**да**	нет
16	*ENG*	c.67+5G>A	интрон 1	нарушение сплайсинга	VUS	**да**	нет
17	*ACVRL1*	c.314-2A>T*	интрон 3	нарушение сплайсинга	PAT	нет	нет
18	*ENG*	c.574_602delinsACTGCGCA (p.Arg192_Pro201delinsThrAlaGln)*	экзон 5	делеция/ инсерция без сдвига рамки считывания	VUS	нет	нет
19	*ACVRL1*	c.1451G>A (p.Arg484Gln)	экзон 10	миссенс	PAT	**да**	нет
20	*ACVRL1*	c.190C>T (p.Gln64Ter)	экзон 3	нонсенс	PAT	**да**	нет
21	*SMAD4*	c.1052A>G (p.Asp351Gly)	экзон 9	миссенс	VUS	**да**	нет
22	*ACVRL1*	c.1410del (p.Glu470AspfsTer32)*	экзон 10	делеция	PAT	нет	нет
23	*ENG*	c.235G>T (p.Glu79Ter)	экзон 3	нонсенс	PAT	**да**	нет

Примечание: * — ранее не описанный вариант; PAT — патогенный вариант; VUS — вариант неопределенного клинического значения.

Айдемирова М.И.[1], Фастова Е.А.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Звонков Е.Е.[1,2]

МОБИЛИЗАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ КОРОТКОЙ И ПЕГИЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕГО ФАКТОРА НА СТАБИЛЬНОМ КРОВЕТВОРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

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

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — важный этап терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей (р/р) классической лимфомой Ходжкина (кЛХ), который может быть реализован только при успешной мобилизация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В клинической практике для получения трансплантата используются как пегилированные (пГ-КСФ), так и короткие формы Г-КСФ (кГ-КСФ). Данные о различиях их мобилизационного потенциала в условиях стабильного гемопоэза у пациентов с р/р кЛХ отсутствуют. Недостаточная изученность этого вопроса затрудняет оптимизацию выбора препарата для конкретной клинической ситуации.

Цель работы. Сравнение эффективности мобилизации ГСК на стабильном кроветворении при использовании кГ-КСФ и пГ-КСФ у пациентов с р/р ЛХ.

Материалы и методы. В исследование было включено 42 больных с р/р кЛХ, получавших в индукции ремиссии Nivo-BeGEV и направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период 2017–2024 гг. для получения трансплантата перед ауто-ТГСК. кГ-КСФ использовали в дозе 10 мг/кг/сут п/к до дня мобилизации, пГ-КСФ вводили однократно в дозе 7,5 мг п/к. Лейкоцитаферез проводили, если количество CD34$^+$ клеток в периферической крови было более 10–20 в 1 мкл. Мобилизацию ГСК осуществляли за 1–2 сеанса лейкоцитафереза. Мобилизацию считали эффективной, если количество ГСК составило ≥ 2×10^6/кг массы тела пациента. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Параметр	кГ-КСФ (n=21)	пГ-КСФ (n=21)
Мужчины, n(%)	9 (42,8)	13 (61,9)
Женщины, n(%)	12 (57,2)	8 (38,1)
Медиана возраста (диапазон), годы	31 (20-55)	30 (18-50)
ЛТ до мобилизации, n(%)	13 (61,9)	12 (30,8)
Стадия по Ann Arbor, n(%)	I-II - 7 (32,3) III-IV - 14 (67,7)	I-II - 10 (47,6) II-IV - 11 (52,4)
Полная ремиссия на момент мобилизации по ПЭТ-КТ, n(%)	17 (80,9)	19 (90,5)

ЛТ-лучевая терапия; ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

Результаты и обсуждение. Мобилизацию ГСК проводили после 2-й линии терапии у 11 (54%) пациентов в группе кГ-КСФ и 18 (85,7%) — пГ-КСФ. Медиана количества циклов химиотерапии была сопоставима у двух групп пациентов и составила 10 (5–33). В группе пГ-КСФ число пациентов с успешной мобилизации оказалось незначительно выше 19 (90,5) против 14 (66,7) в группе кГ-КСФ ($p > 0,05$). Результаты представлены в табл. 2.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о большей концентрации CD34$^+$ клеток в группе с применением пролонгированной формы препарата. Отсутствует достоверная разница между эффективностью кГ-КСФ и пГ-КСФ для мобилизации ГСК, однако имеется тенденция к уменьшению количества неудач при применении пГ-КСФ.

Таблица 2. Результаты использования кГ-КСФ и пГ-КСФ для мобилизации ГСК у пациентов с кЛХ

Параметр	кГ-КСФ (n=21)	пГ-КСФ (n=21)
Медиана (диапазон) CD34+ клеток в периферической крови на дату мобилизации (%)	0,75 (0-1,5)	0,13 (0-1)
Медиана (диапазон) концентрации лейкоцитов на дату мобилизации (10^9/л)	34,7 (8,4-92,3)	34 (13,3-68,7)
Медиана (диапазон) собранных ГСК (x10^6/кг CD34+ клеток)	2,77 (0-35)	2,9 (0-16)
Мобилизация ГСК < 2,0 x 10^6/кг CD34+ клеток, n(%)	7 (33,3)	2 (9,5)
Мобилизация ГСК ≥ 2,0 x 10^6/кг CD34+ клеток, n(%)	14 (66,7)	19 (90,5)*

*(*p = 0,13)*

Алексеев С.М.[1], Куневич Е.О.[1], Ульянова М.А.[1], Успенская О.С.[1], Бекоев Р.Д.[1], Криволапов Ю.А.[2], Павлинов Г.Б.[1], Айдемирова А.А.[1], Басманова В.В.[1], Башкова М.О.[1], Ворошин Д.С.[1], Ганзин М.И.[1], Гришко В.С.[1], Иванюгин М.Р.[1], Ружинская О.С.[1], Рябыкина О.Е.[1], Сабитова Р.Р.[1], Соколова Н.А.[1], Соловьев В.В.[1], Толстова С.В.[1], Цыренжабэ Ц.Б.[1], Волошин С.В.[1]

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

[1]ГБУЗ «ЛОКБ»; [2]ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Данные A.F. Herrera и соавт. (2024) подтверждают целесообразность раннего включения ниволумаба в терапию классической лимфомы Ходжкина.

Цель работы. Оценить эффективность режима Nivo-AVD у пациентов с кЛХ в сравнении со стандартной химиотерапией с ПЭТ-адаптированным подходом.

Материалы и методы. В проспективное исследование с проспективно-ретроспективным контролем включено 158 пациентов с кЛХ в возрасте от 18 лет. Пациенты были распределены на две группы: исследовательскую — 34 больных, медиана возраста 38 лет (18–84), получивших Nivo-AVD в первой линии терапии, и контрольную группу (КГ) — 124 пациента возрастом 35 лет (18–76), леченных стандартными режимами химиотерапии. Сравнительная характеристика обоих групп представлена в таблице. В исследовательской группе медиана наблюдения была 18,5 мес., в КГ — 48,7 мес. В исследовательской группе пациенты получали 4 цикла терапии при I–II стадиях и 6 циклов — при III–IV стадиях. Консолидирующая лучевая терапия (ЛТ) проведена у 34,4% больных в КГ и у 22,6% пациентов в исследовательской группе. Полученные данные анализировали в Jamovi v.2.4.8.0 и R v.4.4.2.

Результаты и обсуждение. Частота объективных ответов (ОО) в группе Nivo-AVD составила 97,1% при частоте полных ответов (ПО) 85,3%. В КГ частоты ОО и ПО составили 92,7% (p = 0,6913) и 76,9% (p = 0,2885) соответственно. Прогрессия, рецидив или развитие рефрактерности реже отмечались в группе Nivo-AVD — 8,8% по сравнению с КГ — 27,4%, p = 0,0230. Несмотря на более длительный период наблюдения в КГ (48,7 мес. против 18,5 мес.), большинство случаев рецидива или прогрессии кЛХ регистрировались в течение первого года от начала терапии (медиана 9,3 мес.), что частично нивелирует значимость различий в сроках наблюдения. Отмечена тенденция к более высокой 2-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) в исследовательской группе, которая составила 91,0% по сравнению с КГ — 74,8%, p = 0,12. Проведен логистический регрессионный анализ, где зависимой переменной выступал неблагоприятный исход. В однофакторной модели применение схемы Nivo-AVD ассоциировалось со значимым снижением вероятности неблагоприятных событий по сравнению со стандартной терапией: OR = 0,26 (95% ДИ 0,06–0,81), p = 0,038. После корректировки на клинически важные факторы (IV стадия, B-симптомы, ЛТ) эффект сохранял статистическую значимость и даже усиливался: OR = 0,22 (95% ДИ 0,05–0,71), p = 0,023, что свидетельствует о 78% снижении риска рефрактерного течения, прогрессии, рецидива или смерти. Лечение Nivo-AVD продемонстрировало хорошую переносимость и контролируемый профиль нежелательных явлений. Инфекционные осложнения 1–3-й степени наблюдались у 32% пациентов, преимущественно в виде острых респираторных вирусных инфекций и эпизодов фебрильной нейтропении. Гематологическая токсичность 3–4-й степени проявлялась нейтропенией с частотой 25%.

Заключение. Применение Nivo-AVD в первой линии демонстрирует более высокую частоту ПО и тенденцию к улучшению БСВ по сравнению со стандартным подходом. Режим характеризуется хорошей переносимостью и управляемым профилем токсичности, что подтверждает его перспективность для использования в клинической практике, в том числе у пациентов старших возрастных групп.

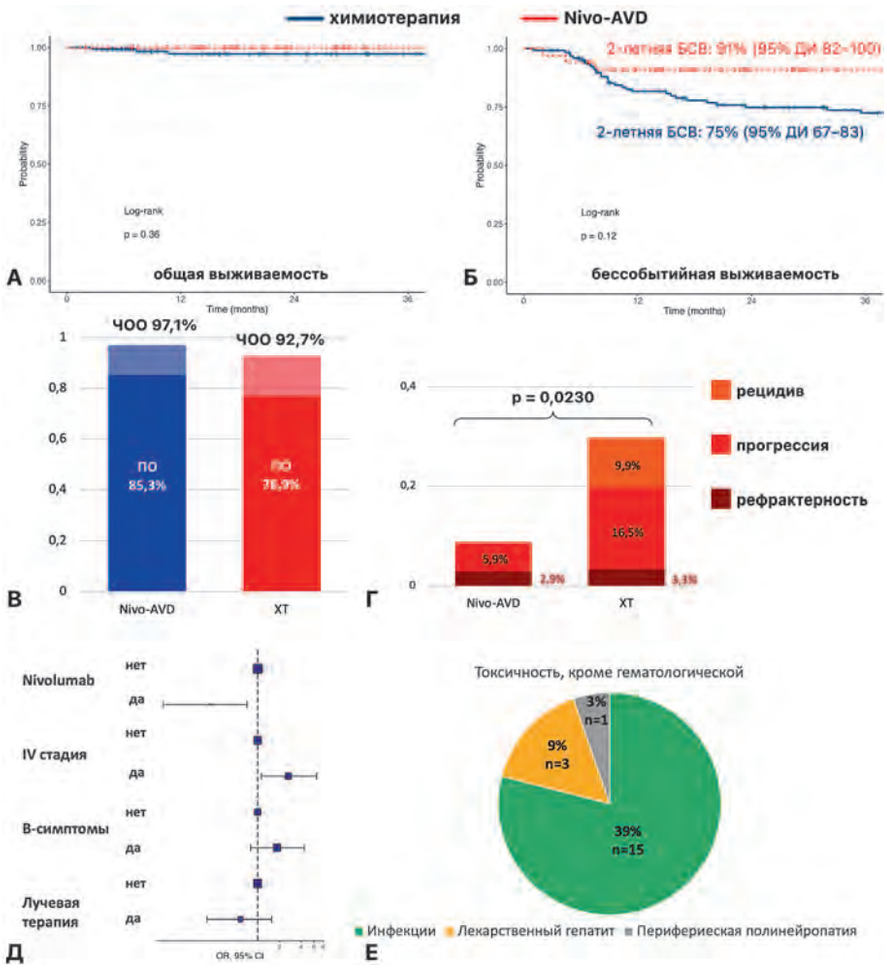


Рис. А. Общая выживаемость в группах сравнения. Б. Бессобытийная выживаемость в группах сравнения. В. Частота полного ответа и частота объективного ответа в группах сравнения. Г. Частота рефрактерности, прогрессии и рецидивов в группах сравнения. Д. Forest plot — результаты многофакторного логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов (n = 149). Е. Частота нежелательных явлений (негематологическая токсичность)

Таблица. Сравнительная характеристика групп химиотерапии и Nivo-AVD

Характеристика	Химиотерапия	Nivo-AVD	p
	n = 124	n = 34	
Возраст, лет	35	38	0,0815
Мужской пол	41,90%	47,10%	0,5930
III–IV стадия	57,30%	70,60%	0,1596
B-симптомы	55,80%	58,80%	0,7562
Экстранодальное поражение	30,10%	35,30%	0,5713
Поражение селезенки	25,00%	32,40%	0,4008
Bulky	9,90%	14,70%	0,4406
Поражение костного мозга	25,70%	32,40%	0,4462
ПМО	76,90%	85,30%	0,2885
Частота ОО	92,70%	97,10%	0,6913
ЛТ	34,40%	22,60%	0,2069
Рефрактерность	3,30%	2,90%	1,0
Прогрессия	16,50%	5,90%	0,1648
Рецидив	9,90%	0%	0,0698
Время до прогрессии/рецидива, мес.	6	9,3	0,1643

Примечание: ЛТ — лучевая терапия, ПМО — полный метаболический ответ, ОО – объективный ответ

Алешина О.А.[1], Котова Е.С.[1], Лучкина В.К.[1], Бондаренко С.Н.[2], Гришунина М.Е.[3], Власова С.В.[4], Свешникова Ю.В.[5], Чабаева Ю.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,6]

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ Ph-ПОЗИТИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ВЗРОСЛЫХ ПО ПРОТОКОЛУ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ОЛЛ-2012М

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [3]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»; [4]ГБУЗ ЯО «ОКБ»; [5]Свердловская областная клиническая больница № 1; [6]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Российская исследовательская группа в 2017 году модифицировала протокол терапии Ph-позитивных ОЛЛ — уменьшив еще химиотерапевтический подход — уйдя полностью от L-аспарагиназы, сократив количество антрациклинов, но оставив основной принцип — подбор максимально эффективного ИТК на основании оценки молекулярного транскрипта на фоне терапии, возможность ротации курсов консолидации в зависимости от клинической ситуации.

Цель работы. Оценить эффективность терапии Ph-позитивных ОЛЛ (Ph+ ОЛЛ) у взрослых по протоколу ОЛЛ-2012м и определить факторы прогноза.

Материалы и методы. С 2018 г. по август 2025 г. 50 пациентов из 5 центров РФ (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль, Екатеринбург, Нижний Новгород) получили терапию по протоколу ОЛЛ-2012м. Характеристики пациентов: медиана возраста составила 40 лет (18–69), м/ж — 19 (38%) / 31 (62%), лейкоцитоз более 30 тыс. — у 20 (40%) пациентов, нейролейкемия — у 8 (16%), экстрамедуллярные очаги — у 2 (4%), моносомия 7 — у 6 (12%), p190 — у 32 (76%) и p210 — у 10 (24%) пациентов. В первой полной ремиссии (1ПР) 20 (40%) пациентов получили алло-ТГСК в качестве консолидации.

Результаты и обсуждение. Клинико-гематологическая ремиссия достигнута на 70-й день у 48 (96%) больных — 1 (2%) пациент не достиг ремиссии, а 1 (2%) — умер в индукции от инфекционных осложнений до оценки эффективности. Молекулярная ремиссия на 70-й день в результате терапии с иматинибом была достигнута у 25 (53%) пациентов. Двадцати двум (47%) больным была произведена смена на дазатиниб. В результате терапии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 80%, а безрецидивная (БРВ) — 59%. Пятилетняя ОВ и БРВ в зависимости от выполненной алло-ТГСК в 1ПР составила 89% (с ТГСК) vs 71% (без ТГСК) (p = 0,41) и 77% (с ТГСК) vs 47% (без ТГСК) (p = 0,51) (рисунок). При однофакторном анализе ни один из оцененных факторов не имел достоверного значения на ОВ и БРВ (возраст старше или моложе 45 или 40 лет, лейкоцитоз более 30×10^9/л, тип транскрипта, вовлечение ЦНС).

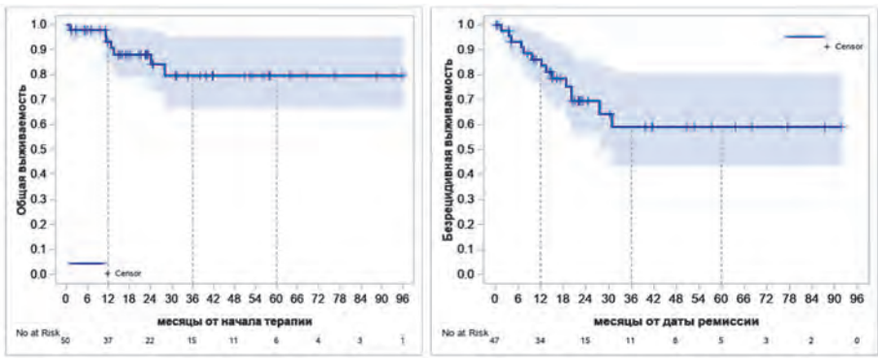


Рис. Показатели общей и безрецидивной выживаемости

Заключение. Разработанный протокол ОЛЛ-2012м продемонстрировал высокую эффективность в сравнении с предыдущими результатами исследований Российской исследовательской группы, но до сих пор остается актуальным вопрос о необходимости выполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии у пациентов с Ph-позитивными ОЛЛ с учетом наличия и доступности новых ингибиторов тирозинкиназ.

Антипова А.С., Баранова О.Ю., Ибрагимов А.М., Купрышина Н.А., Монин И.С., Мурзо В.В., Тумян Г.С.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНОТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ОСТРЫМИ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (Р/Р В-ОЛЛ), А ТАКЖЕ ЕГО РОЛЬ В ЭРАДИКАЦИИ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ. ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

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

Введение. Современные протоколы химиотерапии ОЛЛ позволяют достигнуть полной ремиссии (ПР) в 80–90% у взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом. Однако 5-летняя БРВ составляет ~40%. Прогноз пациентов с р/р В-ОЛЛ неудовлетворителен. А лечение этой группы больных остается сложной задачей. С каждой последующей линией терапии снижается частота и длительность ПР, что затрудняет выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). Новые таргетные препараты, в частности инотузумаб озогамицин, показывают высокую эффективность у взрослых пациентов с р/р В-ОЛЛ. А его комбинация с химиотерапией ставит под сомнение необходимость алло-ТГСК в отдельных группах пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность иммунотерапии Ино-О у пациентов с р/р В-ОЛЛ и МОБ-позитивным статусом.

Материалы и методы. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с сентября 2021 г. по октябрь 2025 г. терапия Ино-О проведена 29 пациентам старше 18 лет. Распределение по полу — 55% М, 45% Ж. Медиана возраста — 27 лет (19–67). Перед терапией Ино-О у 9 (31%) пациентов были выявлены экстрамедуллярные очаги поражения (ЭМ), из которых у 1 (3%) — нейролейкемия. В группу вошли пациенты с ранним рецидивом В-ОЛЛ (в том числе после алло-ТГСК) — 13 (45%), с поздним рецидивом — 11 (38%), первично-рефрактерные — 4 (14%) и 1 пациенту (3%) лечение проводилось с целью эрадикации МОБ. В большинстве случаев Ино-О применялся как 2–3-я линия. Медиана наблюдения составила 23 месяца. Терапия проводилась в трех режимах: Ино-О в монорежиме — 18 пациентам (62%), в комбинации с mini-hyper-CVD — 8 (28%), в комбинации с таргетными препаратами — 3 больным (2 — с ИТК по поводу Ph+ ОЛЛ, 1 пациентке — с венетоклаксом в связи с tp53+.

Результаты и обсуждение. Общий ответ составил 82% (у 23 из 28), частота ПР 62%, МОБ-негативный статус констатирован у 57% (у 13 из 23) пациентов. Абсолютное большинство ремиссий достигалось уже после 1 курса Ино-О (87%). Наихудший ответ или его отсутствие отмечено у пациентов с ЭМ. Алло-ТГСК выполнена 13 (50%) пациентам. 2-летняя ОВ составила 46%, медиана — 23 месяца. На момент проведения анализа живы 16 пациентов. В структуре смертности доминирует прогрессирование — у 8 из 13 пациентов. Инфузионных реакций не было отмечено. Синдром лизиса опухоли развился у 2 больных. Осложнения III–IV ст. отмечены у 17 (59%) пациентов, преимущественно в виде индуцированной миелосупрессии (16/29, 55%). Гепатотоксичность I–II ст. наблюдалась у 12 из 29 пациентов (41%). Развитие веноокклюзионной болезни отмечено у 1 пациента после терапии Ино-О до алло-ТГСК

Заключение. Опыт применения Ино-О у больных с р/р В-ОЛЛ продемонстрировал высокую эффективность, в том числе по частоте достижения МОБ-негативности, что позволяет большому числу пациентов выполнить алло-ТГСК. Необходимы дальнейшие исследования

применения Ино-О как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатическими и иммунными препаратами для улучшения эффективности терапии пациентов с р/р В-ОЛЛ и определения группы больных, у кого возможно отказаться от алло-ТГСК.

Аржанцев А.С.[1], Васильев А.Э.[1], Андреев Н.В.[1], Яковлева Е.В.[1], Зозуля Н.И.[1,2], Данишян К.И.[1]

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ГЕМОСТАЗА

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

Введение. Проведение эндоваскулярных вмешательств у пациентов с наследственными нарушениями гемостаза (ННГ) сопряжено с уникальным комплексом проблем, связанных с высоким риском кровотечений, с одной стороны, и потенциальным риском тромбоза стента — с другой. Основная терапевтическая дилемма заключается в необходимости балансирования между эффективной антитромботической терапией (двойная антиагрегантная терапия (ДАТ)), обязательной после стентирования для профилактики тромбоза стента, и коррекцией исходного гемостаза для предотвращения периоперационных кровотечений.

Цель работы. Представить клинический опыт успешного выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с различными ННГ, а также особенности периоперационного ведения в контексте с антитромбоцитарной терапией.

Материалы и методы. Представлено два клинических случая пациентов с ННГ (легкой формой гемофилии А и дефицитом фактора свертывания крови VII (FVII), которым в условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — Центр) выполнено ЧКВ.

Результаты и обсуждение. Пациент М., 59 лет, с установленным диагнозом гемофилия А (активность фактора свертывания крови VIII (FVIII) 7%) был госпитализирован в Центр для выполнения коронарографии (КАГ). По данным КАГ выявлен субтотальный стеноз передней нисходящей артерии (ПНА). Проведено ЧКВ: имплантация стента с лекарственным покрытием (СЛП) в ПНА. За 7 дней до планируемого вмешательства была начата ДАТ. Ее продолжительность составила 6 месяцев, с последующим переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК). Основными факторами, повлиявшими на длительный период ДАТ, являлись проксимальное поражение ПНА и протяженность стентированного участка артерии. В течение всего периода ДАТ пациенту проводилась регулярная заместительная терапия концентратом FVIII в режиме профилактики с введением препарата 15 МЕ/кг × 3 раза в нед. Остаточная активность FVIII на фоне ДАТ находилась в диапазоне 40–50%.

Пациентка М., 66 лет, с верифицированным диагнозом гипопроконвертинемия (активность FVII 0,2%) была госпитализирована в Центр для выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Ранний послеоперационный период осложнился острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Выполнена КАГ, по данным которой выявлена окклюзия ПНА, имплантирован СЛП в ПНА. Однократно перед эндоваскулярным вмешательством проводилась заместительная терапия рекомбинантным активированным FVII (rFVIIa) в дозе 15 мкг/кг. Перед интервенцией инициирована ДАТ с нагрузочной дозой 600 мг клопидогрела и 300 мг АСК. Продолжительность ДАТ составила 1 месяц с последующим переходом на монотерапию ингибитором P2Y12 рецепторов.

Заключение. Наш опыт показывает, что ННГ не являются противопоказанием к эндоваскулярному лечению ИБС, закономерно развивающейся у данной категории пациентов старшей возрастной группы. Для проведения обязательной антитромботической терапии, в том числе ДАТ, необходим тщательный мониторинг показателей коагулограммы и тромбоэластографии в периоперационном периоде, своевременная коррекция заместительной факторной терапии, мультидисциплинарный подход к ведению пациента.

Афанасов А.О.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Дроков М.Ю.[1], Лучкин А.В.[1,2], Абрамова А.В.[1], Латышев В.Д.[1,2], Михайлова Е.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ "UP FRONT" ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА У ПАЦИЕНТОВ СО СВЕРХТЯЖЕЛОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ В ДЕБЮТЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

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

Введение. Тяжелые инфекционные осложнения, манифестирующие в дебюте апластической анемии, остаются ключевым фактором смертности. В ситуациях, когда иммуносупрессивная терапия не может быть применена в связи с тем, что полностью совместимый родственный донор недоступен, а трансплантация от неродственного донора сопряжена со значимыми временными затратами, гаплоидентичная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток открывает новые возможности спасения пациентов с АА.

Цель работы. Анализ первых результатов проведения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора "up front" у молодых пациентов со сверхтяжелой АА и жизнеугрожающими инфекционными осложнениями.

Материалы и методы. С 2022 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках протокола алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) в первую линию терапии выполнена 6 пациентам со сверхтяжелой АА и инфекционными осложнениями (таблица). У всех пациентов отсутствовали HLA-идентичные родственные доноры, и дефицит времени препятствовал инициации поиска неродственного донора. Медиана возраста 20 (18–30) лет, медиана времени до гапло-ТГСК — 1,5 (1–6) месяца. У всех пациентов абсолютное число нейтрофилов не превышало $0{,}1\times10^9$/л, медиана нейтрофилов 0,02 (0,01–0,06)$\times10^9$/л. Спектр инфекционных осложнений, проводимой антибиотической терапии на момент начала кондиционирования и характеристика доноров представлены в таблице. Всем пациентам было выполнено предтрансплантационное кондиционирование Flu150/Treo36, а также проведена 4-компонентная профилактика РТПХ (кАТГ, ПТЦФ25, ММФ, ЦсА). С 5-го дня после трансплантации осуществлялась стимуляция лейкопоэза Г-КСФ.

Результаты и обсуждение. На момент проведения анализа медиана времени наблюдения после гапло-ТГСК составила 6 (2–36) месяцев. Пятеро больных живы, в полной ремиссии, у одной больной констатировано развитие EBV-позитивного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, приведшее к смерти на 5-м месяце после алло-ТГСК. Медиана приживления нейтрофилов составила 13 (11–27) дней. Все активные инфекции разрешились по мере восстановления показателей крови. Острая реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника III степени тяжести развилась у 1 пациента (16,7%). У 3 больных констатирована гипофункция трансплантата. После трансплантации реактивация герпесвирусной инфекции имела место у половины пациентов: цитомегаловирусная инфекция — у 50% больных (3 пациента), вирус герпеса 6-го типа также у 50% (3 пациента). Геморрагический цистит, ассоциированный с реактивацией вирусов, у 33% пациентов (2 больных).

Заключение. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток доказала свою эффективность и безопасность даже у пациентов с угрожающими жизни инфекционными осложнениями, включая инвазивные микозы и септические состояния. Низкая частота острой и отсутствие хронической реакции трансплантат против хозяина указывают на сбалансированность современных протоколов профилактики, позволяющие минимизировать осложнения на фоне восстановления иммунной системы.

Таблица

Характеристика пациента	1	2	3	4	5	6
Пол	Ж	М	М	Ж	М	М
Возраст	25	21	19	19	18	30
Абсолютное число нейтрофилов перед трансплантацией СКК кл/мкл	10	20	10	10	10	60
Родство донора	Отец	Мать	Мать	Мать	Отец	Брат
Источник трансплантата	ПСКК	ПСКК	ПСКК	ПСКК	ПСКК	ПСКК
Суммарное количество перелитых СКК	6 млн CD34⁺ клеток/кг	6 млн CD34⁺ клеток/кг	4,1 млн CD34⁺ клеток/кг	6 млн CD34⁺ клеток/кг	6 млн CD34⁺ клеток/кг	6 млн CD34⁺ клеток/кг
Время от постановки диагноза до трансплантации, месяцы	6	1	1	1,5	2	2
Продолжительность наблюдения после трансплантации, месяцы	7	36	11	5	3	2
риск EBMT	3	3	2	1	2	2
HCT-CI	1	1	1	1	3	1
День приживления нейтрофилов	11	27	16	11	13	11
Химеризм на 30-й день	100	100	97	100	100	100
Химеризм на 60-й день	100	100	98	100	100	–
оРТПХ	нет	нет	нет	РТПХ кишечника IV стадии, III степени	нет	нет
хРТПХ	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Инфекционные осложнения до трансплантации	Острый бактериальный вульвит	SARS-CoV-2 инфекция, мукормикоз мягких тканей лица и полости рта, полисегментарная пневмония	Гр-сепсис (*Klebsiella pneumoniae*) Энтероколит (*Cl. difficile*, HHV6)	Двусторонняя пневмония с гидротораксом, тромбофлебит обоих предплечий, гингивит, инфицированная рана после лапаратомии	Инфекция мягких тканей носа, HHV6, CMV-инфекция, парвовирус B19, инфекционный язвенный колит	Параректальный абсцесс, Гр-сепсис (*Klebsiella pneumonia* OXA-48, NDM)
Противомикробная терапия на момент трансплантации	Пиперациллин/тазобактам, даптомицин, тигециклин, вориконазол	Меропенем, амфотерицин B, позаконазол	Тигециклин, азтреонам, цефтазадим/авибактам, колистеметат натрия	Меропенем, тигециклин, вориконазол	Тигециклин, биапенем	Вориконазол, тигециклин, азтреонам, цефтазидим/авибактам
Инвазивные микозы до ТКМ	нет	да	да	нет	нет	нет
Реактивация CMV после ТКМ	нет	нет	да	да	да	нет
Реактивация HHV-6 после ТКМ	нет	да	да	да	нет	нет
Геморрагический цистит после ТКМ	нет	да	да	нет	нет	нет
Другие осложнения	-	Гипофункция, элтромбопаг	Гипофункция, элтромбопаг	EBV-позитивное посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание	–	–
Статус на момент анализа	Жив	Жив	Жив	Смерть	Жив	Жив

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТОКОЛОВ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ/РЕЦИДИВНЫМ ОМЛ

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

Введение. Несмотря на расширение терапевтических опций при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным потенциально излечивающим методом для резистентного/рецидивного (Р/Р) ОМЛ, эффективность которого максимальна при проведении в состоянии отсутствия активного заболевания.

Цель работы. Сравнить эффективность интенсивных (ИТ) и неинтенсивных (НИТ) протоколов терапии пациентов с Р/Р ОМЛ в условиях реальной клинической практики

Материалы и методы. По данным ретроспективного анализа из 198 пациентов (пц) с Р/Р ОМЛ, наблюдавшихся в период с 2000 по 2025 г., критериям включения (возраст ≥18 лет, резистентность к индукции или ранний рецидив без лечения, ECOG ≤ 2, без алло-ТГСК в анамнезе) соответствовало 64 пациента. Пациентам из группы ИТ (21, 33%) были проведены режимы на основе протокола FLAG (± антрациклины, гемтузумаб озогамицин), в группе НИТ (43, 67%) — режимы на основе венетоклакса (± гипометилирующие агенты, низкие дозы цитарабина). Для пациентов с мутацией в гене *FLT3* в схему лечения добавлялся гилтеритиниб (18, 28%). Обе группы лечения были сопоставимы по основным характеристикам (таблица).

Таблица. Характеристика пациентов

Показатели	Категории	Режимы		p
		Интенсивная терапия (ИТ)	Неинтенсивная терапия (НИТ)	
Статус ОМЛ,	Рефрактерность	13 (61,9%)	23 (53,5%)	0,19
абс. (%)	Ранний рецидив	8 (38,1%)	20 (46,5%)	
Наличие ЭМ,	Отсутствие	17 (81%)	41 (95,3%)	0,59
абс. (%)	Наличие	4 (19%)	2 (4,7%)	
Группа генетического риска	Благоприятная	1 (4,8%)	1 (2,3%)	0,39
(ELN 2022),	Промежуточная	10 (47,6%)	14 (32,6%)	
абс. (%)	Неблагоприятная	10 (47,6%)	28 (65,1%)	
Предшествовавшая терапия, абс. (%)	Одна линия терапии	14 (66,7%)	28 (65,1%)	1
	Две линии терапии	7 (33,3%)	15 (34,9%)	
Уровень бластов, %		23	60	0,009
		(1,2*–89)	(7,2–95,7)	
Возраст, Me (min-max)		40 (18–56)	43 (18–68)	0,18

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ЭМ — экстрамедуллярное поражение, в том числе нейролейкоз.
* Пациент с уровнем бластов 1,2% в костном мозге имел гистологически доказанный экстрамедуллярный рецидив с поражением кожи

Результаты и обсуждение. Общий ответ (ОО) был достигнут у 39 пациентов (63,9%) (95%ДИ: 50,6–75,8): полная ремиссия (ПР) — 19 (29,7%), ПР без восстановления — 16 (25%), морфологический ответ — 4 (6,2%). Частота ОО не зависела от варианта терапии (ИТ 61,9% vs НИТ 67,5%; $p = 0,78$), возраста ($p = 0,18$), пола ($p = 0,18$), генетического риска ($p = 0,34$) и количества линий предшествующего лечения ($p = 1,0$). Медиана времени до достижения ОО была сопоставима между терапевтическими группами (27 vs 33 дня; $p = 0,20$). Летальность, ассоциированная с терапией (до 60 дней вне активного заболевания) — 3 (7%) случая (группа НИТ). Алло-ТГСК была реализована у 39 (63,9%): родственная — 4, неродственная — 21, гаплоидентичная — 14. У 12 пациентов алло-ТГСК выполнена в активном заболевании, из них 5 продолжают наблюдение в статусе ПР (медиана 39,2 мес. (7,2–60,7)). Медиана времени от ОО ответа до алло-ТГСК в группе ИТ составила 30 дней vs 57 дней в группе НИТ ($p = 0,47$). Медиана периода наблюдения всей когорты составила 24,6 мес. (95% ДИ: 19,0–30,2). Медиана двухлетней общей (ОВ) составила 14,3 мес. (95% ДИ: 7,7–∞). Медиана двухлетней безрецидивной выживаемости (БРВ) для пациентов с ОО была 11,3 мес. (95% ДИ: 5,8–26,9). Статистически значимое положительное влияние на бессобытийную выживаемость (БСВ) оказало достижение ОО — медиана 12,5 мес. против 0,9 мес. (ОР 0,02; 95%ДИ: 0,01–0,08; $p < 0,001$) и реализация алло-ТГСК — медиана 8,2 мес. против 1,0 мес. (ОР 0,33; 95%ДИ:

0,2–0,6; $p < 0,001$). При этом статус ОМЛ ($p = 0,79$), генетическая группа ($p = 0,99$), возраст ($p = 0,25$), вариант терапии ($p = 0,89$) не продемонстрировали своего значимого влияния на БСВ.

Заключение. Оба терапевтических подхода (ИТ и НИТ) продемонстрировали сопоставимую эффективность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с Р/Р ОМЛ, что позволяет их рассматривать в качестве предтрансплантационной терапии. Статистически значимых различий в частоте ОО, ОВ и БРВ между группами выявлено не было. Ключевым прогностическим фактором остается проведение алло-ТГСК в состоянии ремиссии.

Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И.

АЛЬБУТРЕПЕНОНАКОГ АЛЬФА В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ГЕМОФИЛИИ В: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Заместительная терапия концентратами фактора IX (FIX) остается стандартом лечения пациентов с гемофилией В. При этом не все пациенты способны достичь устойчивого гемостатического контроля при использовании препаратов со стандартным периодом полувыведения (СПП) и демонстрируют спонтанные гемартрозы на фоне терапии. В частности, риск кровоточивости выше у пациентов детского возраста, имеющих короткий период полужизни белковых концентратов факторов. Кроме того, повторные внутривенные инъекции обременительны для пациентов с затрудненным венозным доступом и значительно снижают качество жизни. Одним из вариантов решения для пациентов исчерпавших возможности концентратов FIX со СПП является использование концентратов FIX с пролонгированным периодом полувыведения (ППП).

Цель работы. Представить собственный опыт использования концентрата FIX с ППП с МНН альбутрепенонаког альфа на примере клинического случая.

Материалы и методы. Был обследован пациент А., 2009 г. р., находящийся под наблюдением в ГБУЗ НСО ГНОКБ. Данные были собраны с помощью анализа амбулаторной карты и осмотра пациента на визитах к врачу. На основании проведенного анализа были суммированы данные об особенностях течения заболевания и стратегии проводимой терапии.

Результаты и обсуждение. Пациент А. с диагнозом гемофилия В тяжелой степени. На протяжении жизни регистрировались: внутричерепное кровоизлияние, гематомы мягких тканей, рецидивирующие гемартрозы крупных суставов с формированием гемофилической артропатии, желудочно-кишечное кровотечение. Терапию концентратом FIX в режиме профилактики пациент получает с 3 лет, когда в связи с трудностью венозного доступа была установлена имплантированная порт-система. В возрасте 3–13 лет пациент имел центральный венозный доступ, на фоне регулярной терапии регистрировалось не более 2 провокационных кровотечений в год. В январе 2024 года было выполнено удаление порт-системы ввиду дисфункции устройства. Дальнейшее проведение заместительной терапии внутривенно значительно осложнялось сложным венозным доступом, крайне негативным восприятием ребенка внутривенных инъекций в связи с неврологическими особенностями (ДЦП, поздняя резидуальная стадия, атонически-астатическая форма; атипичный аутизм, снижение интеллекта и коммуникативной функции), отсутствием у родителей ребенка навыков выполнения внутривенных инъекций. Невозможность проведения заместительной терапии в профилактическом режиме потребовала перевода пациента на ППП с МНН албутрепенонаког альфа в режиме 50 МЕ/кг 1 раз в 7 дней. На фоне проводимой терапии в течение 6 месяцев эпизодов кровотечений не зарегистрировано, рекомендованный режим терапии соблюдается, запланирована оценка фармакокинетических параметров для индивидуализации терапии.

Заключение. Таким образом, использование препарата с ППП и сокращение количества инъекций без потери эффективности терапии позволило предотвратить эпизоды кровотечений у пациента с тяжелой гемофилией В и сопутствующей неврологической патологией. Успех терапии гемофилии во многом определяется комплаентностью пациентов, а возможность комфортного лечения вносит значительный вклад в профилактику развития и прогрессирования гемофилической артропатии.

Балаева А.Б., Гапоненко И.Н., Полищук П.А., Маркелов В.В., Сергеев В.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Кулагин А.Д.

ОДНОЭТАПНАЯ АКТИВАЦИЯ Т-КЛЕТОК И ЭЛИМИНАЦИЯ В-КЛЕТОК ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ CAR-T С ПРИМЕНЕНИЕМ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИ-CD3/CD20 АНТИТЕЛ

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

Введение. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) является многообещающей опцией для лечения В-клеточных новообразований. Основные варианты протокола активации и экспансии Т-клеток включают магнитную селекцию $CD4^+$/$CD8^+$ лимфоцитов с последующим добавлением CD3/CD28 специфических частиц-активаторов или же активация неселектированных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) с помощью анти-CD3 моноклональных антител. Последний способ является более экономичным, однако применение полученных таким образом продуктов ограничено при наличии циркулирующих опухолевых В-клеток. Первый же способ достаточно затратен и не всегда позволяет селектировать чистую популяцию Т-лимфоцитов. Мы предлагаем использовать моноклональные биспецифические антитела для одновременной активации Т-клеток и элиминации популяции В клеток.

Цель работы. Оценить эффективность биспецифических анти-CD3/CD20 антител для активации Т-клеток и элиминации В-клеток при производстве CAR-T.

Материалы и методы. МКПК здоровых доноров выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколла или же проводили иммуномагнитную селекцию анти-CD4/CD8 и CD19. Для активации МКПК применяли анти-CD3/CD20 антитело в концентрациях 0,5; 1; 5 и 10 пмоль/мл с добавлением 150 МЕ/мл IL-2 в течение 6–7 дней. В качестве отрицательного контроля клетки культивировались в среде без добавления активирующего агента, в группе сравнения — OKT-3 в концентрации 100 нг/мл. Пролиферацию оценивали по кумулятивному уровню удвоения популяций (КУУП). Изучали оптимальное соотношение CD3:CD19 при 5 и 10 пмоль/мл антитела, контроль — Eceed (Genscript, Китай). На 3-й день проводили проточную цитометрию $CD3^+$ и $CD19^+$ клеток. Дополнительно анализировали экспрессию CD8, CD45RO, CCR7, а для селектированных Т-клеток — LDLR и CD71, а также влияние метода активации на уровень лентивирусной трансдукции анти-CD19 CAR.

Результаты и обсуждение. Во всех экспериментальных группах отмечалась выраженная активация и экспансия Т-клеток к 6-му дню. КУУП был статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Значимые отличия от OKT-3 выявлены для анти-CD3/CD20 в концентрациях 0,5 (1,39 ± 0,64), 1 (1,25 ± 0,64) и 10 пмоль/мл (2,2 ± 0,19). На 3-й день наблюдалась полная элиминация В-клеток, тогда как в контролях с OKT-3 и без активации сохранялось 3,28 ± 1,2% и 5,93 ± 1,2% $CD19^+$ клеток соответственно. Иммунофенотипирование выявило снижение эффекторных Т-клеток более чем в 2 раза, ТЕМ — в ≥1,5 раза и увеличение ТСМ ≥8 раз; доля наивных клеток не изменялась. Элиминация В-клеток не происходила при соотношении CD3:CD19 ниже 4:1. Экспрессия CD71 не различалась между группами и составляла в среднем 77,7 ± 4%.

Заключение. Активация Т-клеток в МКПК с использованием анти-CD3/CD20 антитела во всех исследованных концентрациях не уступает стандартной активации OKT-3

и имеет преимущество при активации МКПК у пациентов с циркулирующей В-клеточной бластной популяцией в сравнении с активацией ОКТ-3. Одновременная элиминация В-клеток сопровождается формированием благоприятного Т-клеточного субпопуляционного профиля с увеличением клеток памяти, что оптимально для производства CAR-T.

Белкина Д.С.[1], Магомедова А.У.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Кравченко С.К.[1], Бабаева Ф.Э.[1], Ковригина А.М.[1], Глинкина С.А.[1], Обухова Т.Н.[1], Ершов А.А.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ АЛК-ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

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

Введение. АЛК (Anaplastic lymphoma kinase) положительная В-клеточная крупноклеточная лимфома (АЛК + ДВККЛ) — редкий вариант агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом (<1%), характеризующийся плазмобластной морфологией, отсутствием В-клеточных маркеров и крайне неблагоприятным прогнозом с медианой (Me) общей выживаемости (ОВ) <2 лет на CHOP-подобных режимах. В связи с наличием АЛК интересной тактикой представляется добавление таргетного препарата (селективного низкомолекулярного ингибитора рецепторов тирозинкиназы) к химиотерапии.

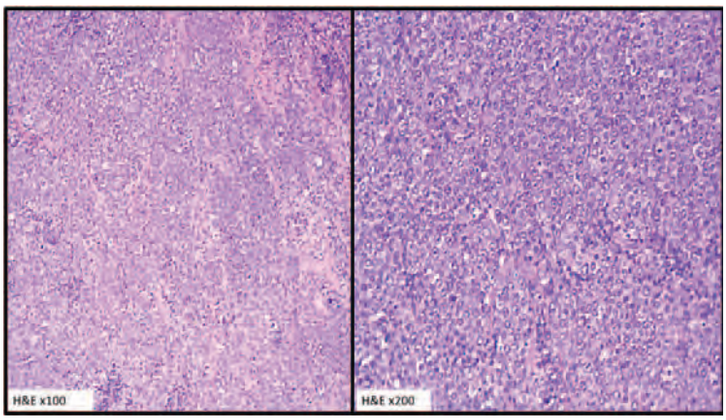


Рис. 1. Гистологическое исследование биоптата шейного лимфатического узла, окраска гематоксилином и эозином ×100, ×200

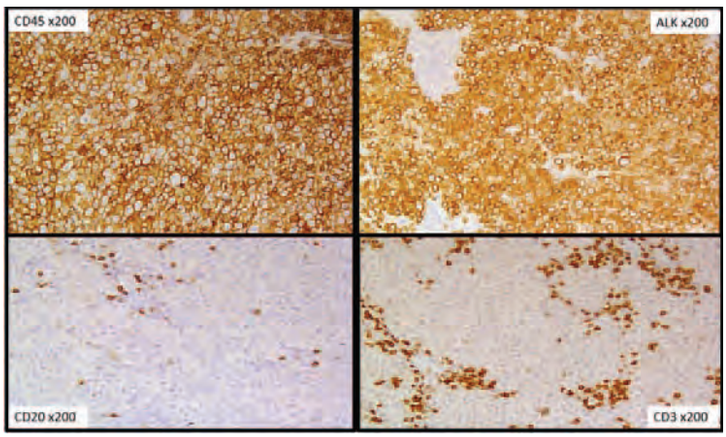


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование биоптата шейного лимфатического узла, экспрессия CD20, CD45, CD3 и ALK опухолевыми клетками лимфоидного инфильтрата, ×200

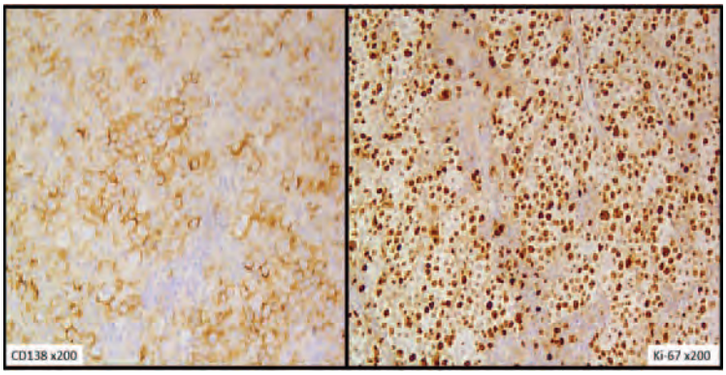


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование биоптата шейного лимфатического узла, экспрессия CD138 и ki-67 опухолевыми клетками лимфоидного инфильтрата, ×200

Цель работы. Поделиться опытом лечения редчайшего варианта ДВККЛ.

Материалы и методы. С 2015 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ лечились 4 пациента с АЛК + ДВККЛ; 3 мужчин, 1 женщина. Медиана возраста составила 47 лет (25–63), у 3 из 4 больных заболевание диагностировано на поздних стадиях, но ни в одном

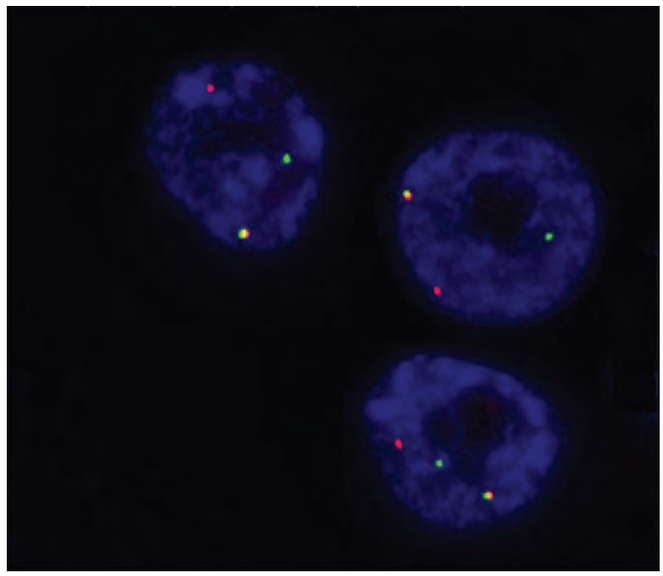


Рис. 4. Цитогенетическое исследование опухолевых клеток методом FISH

Таблица. Характеристика больных и ответа на терапию.

Показатели	ФИО			
	А.Ш.Н. № 1	С.Ф.Ю. № 2	Г.Л.П. № 3	Б.Г.И. № 4
Возраст (лет)	28	45	51	63
Пол	М	М	Ж	М
Стадии	III	III	III	I
Поражение ЦНС	нет	нет	нет	нет
Поражение к/м	нет	нет	нет	нет
IPI	II	I	II	I
ЛДГ	>N	N	>N	N
В-симптомы	нет	нет	нет	нет
В-клеточная клональность по тяжелым цепям Ig	да	нет	да	да
Т-клеточная клональность	нет	нет	нет	нет
CD20	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный
CD30	положительный	отрицательный	положительный	отрицательный
CD3	отрицательный	отрицательный	отрицательный	отрицательный
ALK (cy)	положительный	положительный	положительный	положительный
MUM1	положительный	положительный	положительный	положительный
CD138	положительный	положительный	положительный	положительный
Ki-67	80%	80%	80%	70%
ECOG	2	1	2	0
Перестройка ALK/2p23	2	да	да	да
Терапия	mNHL-BFM-90	mNHL-BFM-90+ леналидомид+ кризотиниб	mNHL-BFM-90+ леналидомид	CHOP+ леналидомид+кризотиниб
Результат терапии	прогрессия	ПР	прогрессия	ПР

случае не было поражения костного мозга. Характеристика больных представлена в таблице. Гистологическая и ИГХ картина представлена на рис. 1–3. Во всех случаях была выявлена перестройка гена ALK/2p23 (рис. 4).

Результаты и обсуждение. Тактика лечения ALK + ДВККЛ не определена из-за крайне низкой встречаемости и отсутствия рандомизированных исследований. По аналогии лечения ДВККЛ без дальнейшего уточнения (БДУ) при распространенных стадиях у первого больного была применена терапия mNHL-BFM-90, однако полная ремиссия (ПР) не была достигнута, и больной умер от прогрессии заболевания. В последующем у 2 больных применили тот же протокол, но с добавлением леналидомида и в 1 случае ингибитора рецепторов тирозинкиназы кризотиниба, в 1 локальном и полностью резецированном случае применили CHOP + леналидомид + кризотиниб. Результаты терапии приведены в таблице.

Заключение. Отсутствие В-клеточных мишеней при АЛК + ДВККЛ резко ограничивает возможности современной таргетной и клеточной терапии, в связи с чем раннее назначение ALK-ингибиторов может быть одним из немногих доступных путей, возможных, для улучшения прогноза при ALK + ДВККЛ.

Белкина Д.С.[1], Бидерман Б.В.[1], Магомедова А.У.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Габеева Н.Г.[1], Судариков А.Б.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ДВККЛ С ПОМОЩЬЮ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) представлена гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, молекулярно-генетическими, морфологическими проявлениями и неодинаковым ответом на терапию. Роль соматических мутаций (СМ) различных генов у больных ДВККЛ активно изучается. Данные о связи СМ с ответом на терапию ограничены, что делает исследования СМ важными для понимания причин резистентности.

Цель работы. Выявление СМ у больных ДВККЛ с помощью метода высокопроизводительного секвенирования (ВПС) и оценка прогностической значимости выявленных мутаций.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с ДВККЛ, возраст 19–90 лет (Me = 58), 26 ж / 22 м. Наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2018 по 2025 г. Для исследования мутационного профиля ДВККЛ была создана панель для ВПС генов *STAT6, DTX1, BTG1, DDX3X, CD70, GNA13, TNFRSF14, NOTCH2, NOTCH1, SGK1, CD79B, MYD88, TET2, TP53, PIM1, CCND3, EZH2, CREBBP, TBL1XR1, MPEG1, ID3* («Парсек», Россия). В анализ включали только СМ (оценивали по уровню VAF). Патогенность выявленных вариантов оценивали с помощью открытых баз данных.

Результаты и обсуждение. У 28 (56,3%) пациентов выявлены патогенные и вероятно патогенные СМ. Наиболее часто обнаруживались мутации в генах: *TP53* — 11 (22%), *TET2* — 10 (20%), *CD79B* — 10 (20%), *MYD88* — 4 (8%), *NOTCH2* — 4 (8%), *CREBBP* — 3 (6%), *NOTCH1* — 2 (4%), *DDX3X* — 2 (4%), *PIM1* — 2 (4%), *CCND3* — 1 (2%), *EZH2* — 1 (2%) (рис. 1). Мутации в 1 гене выявлены у 13 (48%), в 2 — у 8 (29%), в 3 — у 6 (22%). В 6 генах (*STAT6, DTX1, BTG1, CD70, GNA13, TNFRSF14*) встречались только варианты неопределенного значения; в гене *PIM1* их количество варьировало от 1 до 26. На основании полученных данных мы разделили больных на кластеры, аналогичные системе LymphGene. К кластеру A53 (основной ген *TP53*) отнесены 11 пациентов (39%), к MCD (*MYD88 /CD79B*) — 7 (25%), ST2 (*TET2*) — 4 (14%), BN2 (*NOTCH2*)— 2 (7%), EZB (*EZH2*) — 1 (3%), N1 (*NOTCH1*) — 1 (3%). У 2 (7%) пациентов выявлены только второстепенные мутации, что не позволило однозначно классифицировать их (рис. 2). Молодым пациентам назначалась высокоимпульсная терапия, тогда как пожилым и тяжелым пациентам — по протоколу CHOP + X в соответствии с данными клинических исследований. Большинство пациентов с патогенными мутациями, относящимися к молекулярным кластерам с крайне неблагоприятным прогнозом (A53, MCD, N1), получали терапию R-m-NHL-BFM-90 — 18 из 25. Рецидив зарегистрирован у 2 пациентов кластера A53: в 1 случае — при поражении иммунопривилегированного органа (яичко), во 2-м — после вынужденного перехода на R-CHOP вследствие тяжелого сепсиса. Остальные пациенты кластера A53, а также MCD и N1 достигли полной ремиссии.

Заключение. Полученные данные показывают, что даже при наличии крайне неблагоприятных СМ протокол R-m-NHL-BFM-90 является высокоэффективным. Риск рецидива определяется не только молекулярно-генетическими характеристиками, но и клиническими факторами, влияющими на выбор и переносимость терапии. Планируются дальнейшие исследования молекулярно-генетического профиля для уточнения прогностической значимости комплексного молекулярно-клинического подхода при ДВККЛ.

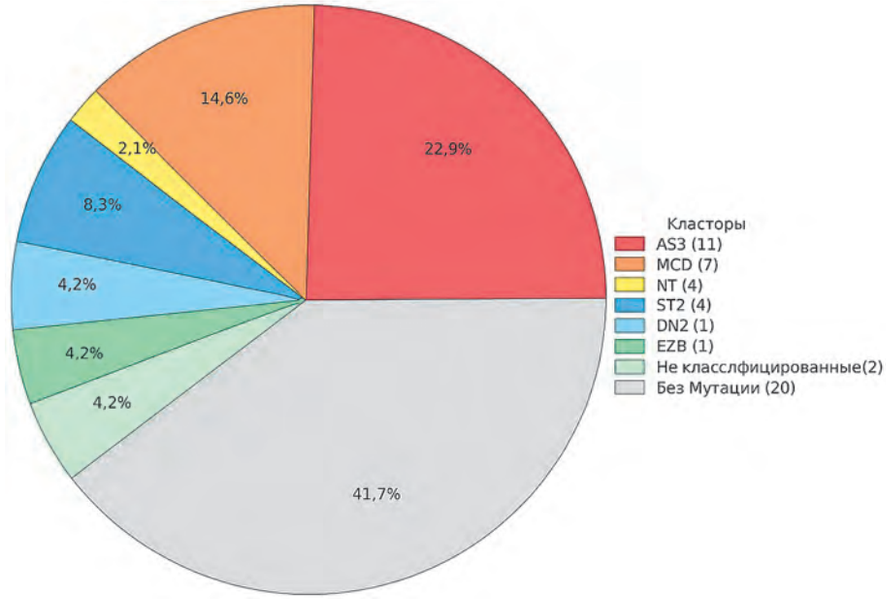


Рис. 1. Распределение пациентов по молекулярно-генетическим кластерам

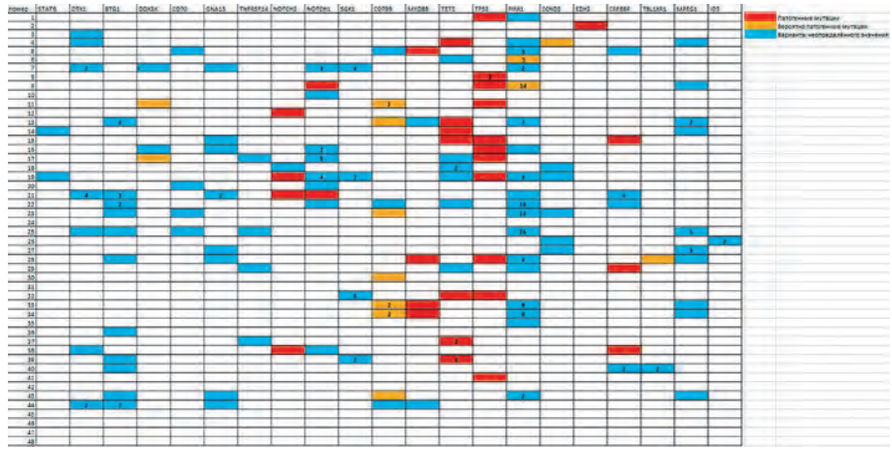


Рис. 2. Мутационный профиль 48 больных ДБККЛ, взятых в исследование

Березина О.В.[1], Поспелова Т.И.[1], Нечунаева И.Н.[2], Колесникова М.А.[2], Обгольц Ю.Н.[2], Воронцова Е.В.[3], Войтко М.С.[1], Бахтина В.И.[4], Гаммершмид Ю.С.[5], Дедюхина К.С.[6], Дубов В.С.[7], Зинина Е.Е.[8], Кудинова И.Ю.[4], Цыганок Т.Н.[9], Кислова М.И.[10], Птушкин В.В.[10], Никитин Е.А.[10]

ИНГИБИТОР BCL2 В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

[1]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [2]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [3]ГБУЗ НСО «ГНОКБ»; [4]КГБУЗ «ККБ»; [5]ОГАУЗ «ТОКБ»; [6]ГУЗ «ЗКОД»; [7]ГБУЗ «ККБ № 2»; [8]БУ «СОКБ»; [9]ГБУЗ «СОКБ»; [10]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. В настоящее время накоплен региональный опыт использования ингибитора BCL2 в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), анализ которого представляет интерес.

Цель работы. Проанализировать профиль пациентов, которые получали таргетную терапию венетоклаксом на территории Сибири и Дальнего Востока, оценить результаты и переносимость лечения.

Материалы и методы. Проанализированы данные 84 пациентов с ХЛЛ из 8 центров Сибири и Дальнего Востока (гг. Барнаул, Владивосток, Красноярск, Новосибирск, Сургут, Томск, Чита, Южно-Сахалинск). Женщины составили 34,5% (29/84), мужчины — 65,5% (55/78). Медиана возраста — 61 год (22–81). Стадия А по Binet — у 8% (6/78) пациентов, стадия В — у 55% (43/78) больных, стадия С — у 29/78 (37%) человек. Все пациенты получали терапию венетоклаксом в различных линиях терапии. Медиана наблюдения — 23,1 месяца (2–71). Расчет общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) произведен методом Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. В общей группе больных определение мутационного статуса генов *IGHV* выполнено у 70,2% (59/84) человек, делеции 17p — у 81% (68/84) пациентов, комплексного кариотипа — у 37% (31/84) больных. Из обследованных пациентов 88,1% (52/59) имели немутированный статус генов *IGHV*, 39,7% (27/68) — делецию 17p, 3,2% (1/31) — более 5 хромосомных нарушений. Терапию венетоклаксом в первой линии получили 27,4% (23/84) больных, в рецидиве заболевания — 72,6% (61/84) больных. В данной группе медиана (Me) линий предшествующей терапии составила 2 (1–6), 19,7% (12/61) получали терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона. Me возраста больных в первой линии лечения — 49 лет (22–72), в то время как в рецидиве ХЛЛ — 63 года (40–81) ($p < 0,05$). Других значимых различий между группами в распределении по факторам риска, стадиям, статусу ECOG, риску синдрома лизиса опухоли (СЛО) не выявлено. В первой линии терапии венетоклакс использовался в комбинации с обинутузумабом у 39,2% (9/23) больных, с ибрутинибом — у 21,7% (5/23) человек, с ритуксимабом — у 21,7% (5/23) пациентов, в монотерапии — у 17,4% (4/23) больных. В рецидиве заболевания: 9,8% (6/61), 9,8% (6/61), 39,4% (24/61), 41% (25/61) соответственно. В группе больных, получивших венетоклакс в первой линии лечения, Me наблюдения — 22,5 месяца (3–45), 3-летняя ОВ — 94,3%, 3-летняя ВБП — 94%. В группе пациентов на терапии венетоклаксом в рецидиве заболевания Me наблюдения — 23,5 месяца (2–71), 3-летняя ОВ — 77,3%, 3-летняя ВБП — 71,3%. Основной причиной смерти больных была прогрессия заболевания. Отмена терапии из-за нежелательных явлений (НЯ) произошла у 10,7% (9/84) пациентов. Лабораторный СЛО отмечен у 3 пациентов, случаев клинического СЛО не было. Наиболее частыми НЯ были инфекции и нейтропения.

Заключение. Приоритет в назначении терапии в реальной клинической практике Сибири и Дальнего Востока отдается пациентам с факторами неблагоприятного прогноза, рецидивами ХЛЛ. Терапия на основе венетоклакса демонстрирует высокую эффективность в первой и последующих линиях терапии. НЯ лечения венетоклаксом в большинстве случаев контролируемы и редко приводят к отмене терапии.

Бровкина Е.А., Чабин И.А., Бовт Е.А., Сметанина Н.С.

ВЛИЯНИЕ СПЛЕНЭКТОМИИ НА СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ СФЕРОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Наследственный сфероцитоз (НС) — наиболее распространенная наследственная гемолитическая анемия в России и Европе. Селезенка является ключевым органом, ответственным за секвестрацию и разрушение сфероцитов, поэтому у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением НС спленэктомия остается одним из ключевых методов лечения. При сфероцитозе повышается экспозиция фосфатидилсерина на поверхности эритроцитов, увеличивается осмотическая и механическая хрупкость, снижается деформируемость, влияя на реологические и коагуляционные свойства крови. При этом влияние спленэктомии на коагуляционный потенциал и механические свойства эритроцитов недостаточно изучено.

Цель работы. Оценить влияние спленэктомии на свойства эритроцитов у пациентов с наследственным сфероцитозом.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом НС ($n = 59$), которым была проведена спленэктомия в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Оценивались основные показатели общего анализа крови, концентрация билирубина в трех точках — до спленэктомии, на ранних сроках после спленэктомии (в течение 1 недели от проведения операции), а также на поздних сроках (более 3 мес.). Дополнительно проводилось исследование фильтруемости эритроцитов (ИДА-1), а также оценка экспрессии фосфатидилсерина

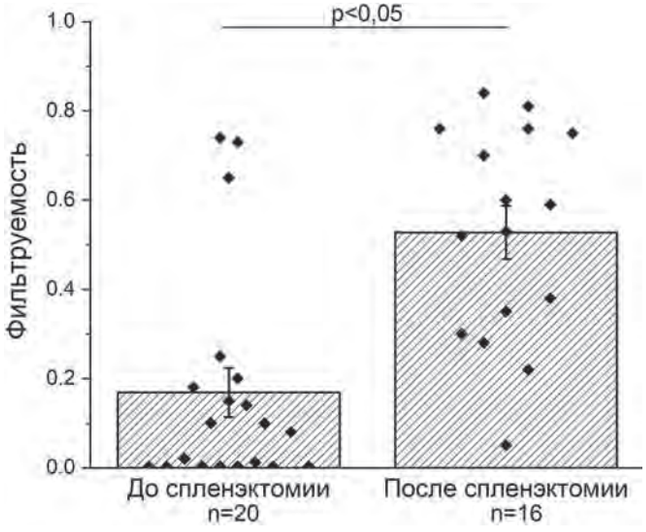


Рис. 1. График фильтруемость до и после спленэктомии

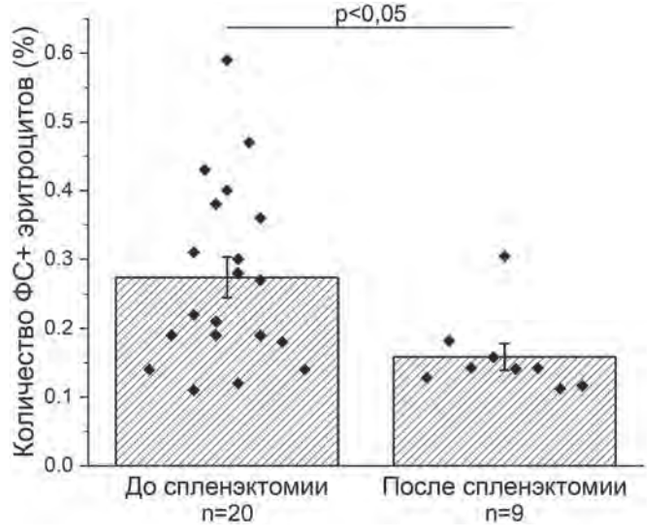


Рис. 2. График фосфатидилсерин + эритроциты до и после спленэктомии

(ФС) эритроцитами с использованием проточной цитофлуориметрии в 2 точках — до спленэктомии и на ранних сроках после. Для статистической обработки использовалось программное обеспечение Origin 2018b, библиотеки scipy, scikit-learn, diptest языка программирования Python.

Результаты и обсуждение. При молекулярно-генетическом исследовании пациентов (n = 31) были выявлены мутации в генах *ANK1* (n = 10), *SLC4A1* (n = 3), *SPTA* (n = 1), *SPTB* (n = 17). Статистически достоверных отличий в показателях гемограммы (RBC, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW) между пациентами в зависимости от генотипа, а также в сравнении с общей когортой и пациентами, для которых результаты генетического тестирования неизвестны. Более того, данные по каждому из показателей имели нормальное распределение. В то же время для концентрации билирубина (общего и непрямого) было отмечено отсутствие нормального распределения. У всех групп пациентов отмечался полный гематологический ответ на проведенную спленэктомию при отсутствии клинически значимых осложнений. При изучении фильтруемости и экспрессии ФС в точках 1 и 2 отмечалось резкое увеличение фильтруемости (0,17 ± 0,05 против 0,53 ± 0,06, $p < 0,05$) и снижение уровня ФС (0,27 ± 0,03% против 0,16 ± 0,02%, $p < 0,05$) (рис. 1, 2).

Заключение. Полученные результаты высокочувствительных тестов состояния эритроцитов предполагают не элиминирующее, а повреждающее действие селезенки на клетки у пациентов с НС.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (Государственное задание ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, регистрационный номер 125031003410-4).

Быкова Т.А., Осипова А.А., Слесарчук О.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ВРОЖДЕННЫХ СИНДРОМАХ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

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

Введение. Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (ВСКМН) — группа редких генетических заболеваний, ассоциированных с нарушением гемопоэза, врожденными аномалиями и высоким риском трансформации в МДС/ОМЛ.

Цель работы. Сравнить эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в зависимости от варианта диагноза и режимов кондиционирования (РК).

Материалы и методы. В анализ включен 61 пациент с ВСКМН: анемия Фанкони(АФ) — 17 (28%), анемия Даймонда — Блекфана (АДБ) — 17 (28%), врожденный дискератоз (ВД) — 6 (10%), недостаточность гена GATA2 — 5 (8%), синдром Швахмана — Даймонда(СШД) — 6 (10%), тяжелая врожденная нейтропения (ТВН) — 3 (5%), врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения — 2(3%), дефицитом гена ADA2, MYSM1, MECOM, SAMD9, неуточненная — 5 (8%). Трансформация в МДС/ОМЛ у 14 (23%) пациентов: GATA2 — 100% (n = 5/5), АФ — 12% (n = 2/17), СШД — 100% (n = 5/5), ТВН — 67% (n = 2/3). Медиана (М) возраста на момент алло-ТГСК — 7 лет (1–18). Алло-ТГСК от родственного донора — 8 (13%), неродственного — 43 (71%), гаплоидентичного — 10 (16%). Источники трансплантата: КМ — 51 (84%), ПСКК — 10 (16%). Миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК) использованы у 32 (52%) пациентов. Режимы со сниженной интенсивностью (РИК) — у 29 (48%), из них GATA2 (n = 1), АДБ (n = 2), АФ (n = 17), ВД (n = 6), СШД (n = 1), ТВН (n = 1). Профилактика оРТПХ: АТГ + ЦсА ± ММФ — у 26 пациентов (43%), ПЦф ± ЦсА/ингибиторы M-TOR/руксолитиниб + ММФ — 28 (46%), АТГ + ПЦф + другие — 6 (10%), ИТК + ММФ — у 1 (1%).

Результаты и обсуждение. Приживление оценено у 58 пациентов, достигнуто у 52 (90%). Отторжение зафиксировано у 2 (3,5%). Гемотрансфузионной независимости достигли 47 (90%) пациентов. При сравнении МАК vs РИК кумулятивная частота (КЧ) оРТПХ II–IV ст. — 22% (n = 7/32) vs 41% (n = 12/29), III–IV ст. — 12,5% (n = 4/32) vs 24% (n = 7/29), p = ns, хРТПХ — 16% (n = 4) vs 55% (n = 10), p = ns, среднетяжелых и тяжелых форм хРТПХ — 8% (n = 2) vs 50% (n = 9), p = ns. Токсические осложнения: мукозит ЖКТ — 23 (72%) vs 17 (59%), гепатит — 13 (41%) vs 11 (38%), токсикодермия — 16 (50%) vs 1 (3%), нейротоксичность — 9 (28%) vs 7 (24%), почечная токсичность — 5 (16%) vs 4 (14%), панкреатит — 0 (0%) vs 2 (7%), кардиомиопатия — 0 (0%) vs 2 (7%). Геморрагические осложнения, такие как цистит, распространенный геморрагический синдром, рецидивирующие ЖКК, — 5 (16%) vs 12 (41%). Другие осложнения: ТТП — 1 (3%) vs 1 (3%), ВОБ — 0 (0%) vs 2 (7%), ГЛГ, ассоциированный с ТГСК, — 0 (0%) vs 2 (7%), красноклеточная аплазия-0 (0%) vs 1 (3%). Значимая разница при сравнении МАК vs РИК наблюдали в частоте токсикодермии и геморрагических осложнений, p < 0,001. Смена базовой ИСТ вследствие токсичности выполнена у 16 (26%), пауза в приеме ИСТ — 9 (15%), отмена ИСТ — у 2 (3%). Общая 5-летняя выживаемость — 79% при М наблюдения 29 мес. (0–182), МАК — 100% vs РИК-63% (p = 0,03), АФ как вариант ВСКМ являлся фактором риска, 5-летняя ОВ в данной группе была минимальной — 49% (p = 0,06).

Заключение. Алло-ТГСК остается главным методом терапии ВСКМН, однако риски развития посттрансплантационных осложнений остаются высокими, особенно у пациентов с АФ, ВД, несмотря на использование РИК.

Васильченкова П.И., Никулина О.Ф., Цветаева Н.В., Чавынчак Р.Б., Гальцева И.В., Лукина Е.А.

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ КАРТИНЫ ХОЛОДОВОЙ АГГЛЮТИНИНОВОЙ БОЛЕЗНИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Холодовая агглютининовая болезнь (ХАБ) — редкая (20–25% от всех случаев) форма аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), согласно современной классификации, отнесена к хроническим В-клеточным лимфопролиферативным заболеваниям (ЛПЗ) с секрецией парапротеина. Особенности клинической и лабораторной картины ХАБ недостаточно известны и зачастую вызывают значительные диагностические трудности.

Цель работы. Анализ клинических и лабораторных характеристик пациентов с ХАБ.

Материалы и методы. Группу исследования составили 36 пациентов с ХАБ (25 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 41 до 87 лет (средний возраст 64 года), прошедших обследование в ОРБ НМИЦ гематологии в 2020 по 2025 г. План обследования включал, помимо рутинных гематологических исследований (анализ крови с ретикулоцитами, биохимия крови, прямая проба Кумбса, определение холодовых антител, иммунохимическое исследование сыворотки крови, цитологическое и гистологическое исследование костного мозга), исследование сывороточных параметров обмена железа, содержание фолиевой кислоты и витамина B_{12}, определение В-клональности клеток периферической крови и/или костного мозга по реаранжировкам генов тяжелой или легкой цепи иммуноглобулинов.

Результаты и обсуждение. Основными клиническими проявлениями ХАБ являлись анемический синдром и микроциркуляторные расстройства различной степени выраженности. Анемия легкой степени наблюдалась у 7 (19%) пациентов, средней степени — у 21 (58%), тяжелая — у 8 (22%). У большинства пациентов анемия носила макроцитарный (у 61%), гиперхромный (у 81%) характер. У 32 (89%) пациентов абсолютное количество ретикулоцитов превышало 100 тыс./мкл. Показатели ЛДГ и непрямого билирубина были повышены у всех пациентов, медианы составили 340 Е/л (251–1336 Е/л)

и 41 мкмоль/л (17–107 мкмоль/л) соответственно. У всех регистрировалась слабоположительная прямая проба Кумбса с полиспецифическими (анти-IgG + анти-C3d) антиглобулиновыми реагентами. Титр холодовых антител был повышен у всех пациентов (1:128–1:16 000), у 23 (64%) составлял более 1:2000 при норме до 1:64. Не выявлено нарушений обмене железа: медианы сывороточных показателей ферритина, трансферрина и ОЖСС соответствовали референсным значениям. Показатели концентрации витамина B_{12} и фолатов были снижены лишь у 11 и 17% пациентов соответственно. У 17 (47%) пациентов выявлена моноклональная секреция в низком титре: у 8 пациентов — следовая секреция, у 5 — от 2 до 5 г/л, у 4 — от 5 до 10 г/л. У 16 больных имела место парапротеинемия класса М (k или lambda) и только у 1 пациента — Gk. В-клеточная клональность обнаружена у 21 (58%) пациента. Однако по данным исследований костного мозга морфологическая картина ЛПЗ отсутствовала у всех пациентов.

Заключение. В отличие от АИГА с тепловыми антителами лабораторная картина ХАБ характеризуется: 1) положительной прямой пробой Кумбса с анти-C3d, типичной для комплемент-опосредованного (C3b) разрушения эритроцитов; 2) значительным повышением титра холодовых антител, 3) наличием низкого уровня парапротеинемии класса IgM и В-клеточной клональности в отсутствии клинической и морфологической картины ЛПЗ. Характерно отсутствие нарушений в состоянии метаболизма железа, в том числе отсутствие признаков дефицита железа.

Виноградова О.Ю.[1], Егорян Л.Б.[1], Шихбабаева Д.И.[1], Неверова А.Л.[1], Панкрашкина М.М.[1], Мошетова Л.К.[2]

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ЕГО ДИАГНОСТИКЕ И НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

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

Введение. Сведений о нарушениях системы глаза при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) при диагностике заболевания и в процессе терапии крайне мало.

Цель работы. Изучить спектр и частоту офтальмологических проявлений ХМЛ при его диагностике и в процессе таргетной терапии.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое контролируемое исследование включили 90 человек. Проведено обследование 60 больных ХМЛ в хронической фазе (34 пациента — 67 глаз в дебюте заболевания и через 6 мес. терапии иматинибом и 30 пациентов — 60 глаз, длительно получавших нилотиниб), а также 30 здоровых участников контрольной группы. Проведены визометрия, авторефрактометрия, измерение уровня внутриглазного давления, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия глазного дна, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография — ангиография, фундус-микропериметрия, фоторегистрация глазного дна.

Результаты и обсуждение. Исследование продемонстрировало, что развитие ХМЛ сопровождалось офтальмологическими проявлениями. Уже в дебюте заболевания наблюдалась достоверно более высокая частота ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, снижения светочувствительности сетчатки в макулярной области, увеличения толщины субфовеолярной хориоидеи, ремоделирования фовеолярной аваскулярной зоны (увеличение периметра, уменьшение индекса окружности), низких показателей сосудистой и перфузионной плотности сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва, по сравнению с контрольной группой (рис. 1, 2а, 3, 4). После терапии иматинибом в течение 6 мес. у пациентов отмечено развитие синдрома сухого глаза, отеков век, при этом имела место лишь позитивная тенденция к снижению частоты проявлений ангиопатии сетчатки, ангиоретинопатии, повышению средней светочувствительности макулярной области сетчатки в сравнении с исходным состоянием, достоверных улучшений не наблюдалось (рис. 2б, 4). Пациенты же, длительно получающие нилотиниб (медиана 84 (6–259) мес.), имели достоверное преимущество в показателях состояния органа зрения по сравнению с больными в дебюте заболевания: более высокую светочувствительность сетчатки в макулярной зоне, большую толщину субфовеолярной хориоидеи, меньший периметр фовеолярной аваскулярной зоны, более высокий показатель сосудистой и перфузионной плотности сетчатки хориоидеи и диска зрительного нерва, негативным же моментом также явилось развитие синдрома сухого глаза (рис. 4). Имела место достоверная связь увеличения частоты ангиопатии сетчатки и ангиоретинопатии с количеством лейкоцитов более $9{,}0\times10^9$/л,

Рис. 1. Офтальмоскопическая картина глазного дна при первичном обращении пациента с дебютом ХМЛ

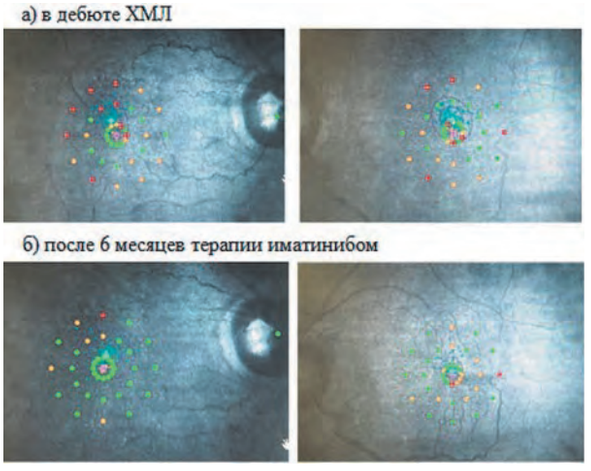


Рис. 2. Показатели светочувствительности сетчатки (в дебюте ХМЛ до начала терапии на правом глазу — снижение до патологических значений, на левом глазу — до субнормальных; через 6 месяцев терапии иматинибом на правом глазе — в пределах нормальных значений, на левом — субнормальных)

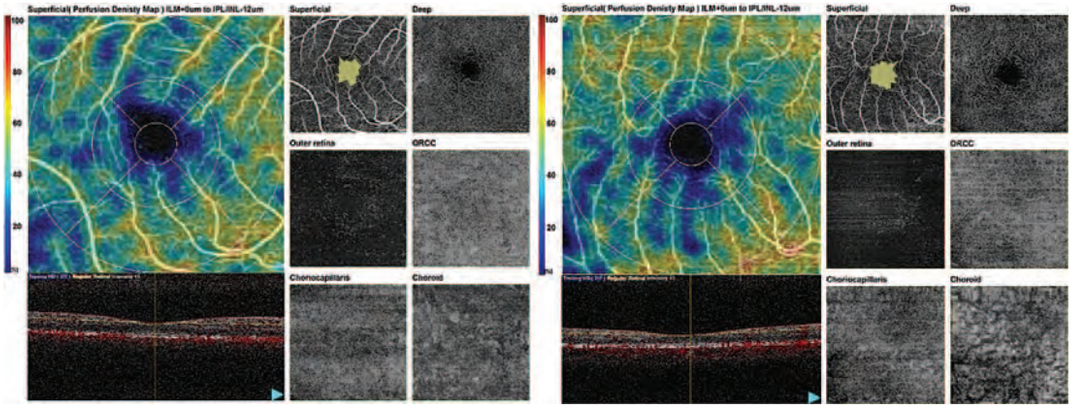


Рис. 3. Ангиограммы поверхностного капиллярного сплетения сетчатки с зонами, лишенными капиллярной перфузии

тромбоцитов — менее 100×10^9/л, эритроцитов — менее $3{,}7\times10^{12}$/ л, уровнем гемоглобина менее 100 г/л, а также увеличения частоты ангиопатии сетчатки — с количеством лейкоцитов менее $4{,}0\times10^9$/л. У больных, получающих терапию иматинибом, показатели сосудистой и перфузионной плотности достоверно коррелировали с уровнем эритроцитов.

Заключение. Обнаруженные офтальмологические нарушения при ХМЛ в дебюте и в процессе терапии на большой когорте пациентов указывают на необходимость включения консультации врача-офтальмолога в алгоритм обследования больных и требуют дальнейших исследований.

Рис. 4. Анализ результатов биомикроскопии и офтальмоскопии у пациентов в дебюте ХМЛ, у получавших терапию иматинибом или нилотинибом

Волков Н.П., Моисеев И.С., Жоголев Д.К., Кривицкая М.В., Бейнарович А.В., Зиганшина С.Е., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

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

Введение. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (вГЛГ) является тяжелым гипервоспалительным синдромом, ассоциированным с высокой летальностью у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на активное внедрение таргетной антицитокиновой терапии, оптимальная стратегия стартового лечения вГЛГ у взрослых реципиентов алло-ТГСК остается неопределенной.

Цель работы. Оценить эффективность различных вариантов стартовой терапии вГЛГ у взрослых пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 75 взрослых пациентов перенесших алло-ТГСК, соответствующих высокой вероятности вГЛГ согласно критерию HScore (>169 баллов). На момент начала терапии вГЛГ медиана уровня лейкоцитов составила $0{,}78\times10^9$/л (0,01–22,8), тромбоцитов — $20{,}0\times10^9$/л (1,0–410), гемоглобина — 83 г/л (49–130), ферритина — 12 000 нг/мл (1386–531 300), триглицеридов — 2,63 ммоль/л (0,70–7,50), фибриногена — 4,66 г/л (0,71–8,71), АСТ 107 Ед/л (11–6961). Признаки гемофагоцитоза при исследовании костного мозга выявлены у 32 пациентов (42,7%), у 43 (57,3%) гемофагоцитоз не был обнаружен или исследование не проводилось. Органомегалия обнаружена у 49 пациентов (65,3%). Варианты стартовой терапии были сгруппированы в зависимости от применяемых препаратов. Схемы на основе анакинры (8 мг/кг) и/или тоцилизумаба (8–12 мг/кг) использовались у 49 пациентов (65,3%). Схемы, включающие гофликицепт (320 мг/сут) и/или олокизумаб (128 мг/сут.), — у 9 пациентов (12,0%), руксолитиниб (20 мг/сут.) применялась у 12 пациентов (16,0%), пульс-терапия метилпреднизолоном (300 мг/сут.) — у 5 пациентов (6,7%). Статистический анализ включал описательную статистику. Выживаемость оценивали методом Каплана — Мейера, межгрупповые различия анализировали методом — хи-квадрат и log-rank-тестом.

Результаты и обсуждение. В общей когорте клинический ответ был достигнут у 50 пациентов (66,7%), отсутствие ответа отмечено у 25 пациентов (33,3%). В группе схем на основе анакинры и/или тоцилизумаба (n = 49) ответ зарегистрирован у 33 пациентов (67,3%). Среди пациентов, получавших схемы на основе гофликицепта и/или олокизумаба (n = 9), ответ отмечен у 7 пациентов (77,8%). В группе пульс-терапии метилпреднизолоном (n = 5) ответ был достигнут лишь у 1 пациента (20,0%). В группе терапии руксолитинибом (n = 12) клинический ответ был зафиксирован у 9 пациентов (75,0%). Статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,181). 60-дневная ОВ в группе пациентов, получавших схемы на основе анакинры и/или тоцилизумаба, составила 60,1% (95% ДИ 44,7–72,4), в группе гофликицепта и/или олокизумаба — 67% (95% ДИ 28,2–87,8). У пациентов, получавших монотерапию метилпреднизолоном, — 60,0% (95% ДИ 12,6–88,2). В группе терапии руксолитинибом — 67% (95% ДИ 33,7–86,0). Статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,9).

Заключение. Представленные варианты стартовой терапии вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза продемонстрировали сопоставимые показатели клинического ответа и краткосрочной выживаемости. Ограниченный размер подгрупп не позволяет сделать однозначные выводы и подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Ворошин Д.С.[1], Куневич Е.О.[1], Волошин С.В.[1], Павлинов Г.Б.[1], Бекоев Р.Д.[1], Успенская О.С.[1], Пенькова М.Г.[1], Башкова М.О.[1], Михалева М.А.[2], Кувшинов А.Ю.[2], Алексеев С.М.[1]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОНТЕКСТЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: ОПЫТ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

[1]ГБУЗ «ЛОКБ»; [2]ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»

Введение. За последние пять лет лечение ХЛЛ претерпело принципиальные изменения: в настоящее время ингибиторы БТК (иБТК) и ингибиторы BCL2 (iBCL2) практически полностью вытеснили иммунохимиотерапию (ИХТ), стали стандартом первой линии и открыли путь к терапии фиксированной продолжительности.

Цель работы. Оценить эффективность применения ТП в различных линиях терапии ХЛЛ.

Материалы и методы. Проанализировано 73 пациента с ХЛЛ, которые получали ТП. Соотношение М/Ж = 1,6:1, медиана возраста в дебюте заболевания 62,5 года (38–79), а медиана наблюдения 55,0 мес. (3,8–266). Сравнивались группы пациентов, получившие ТП (иБТК, iBCL2) и ИХТ в первых трех линиях: в 1-й линии (Т1Л) n = 23 (31,5%) и n = 50 (68,5%), во 2-й линии (Т2Л) n = 31 (62%) и n = 19 (38%), в 3-й линии (Т3Л) n = 15 (75%) и n = 5 (25%) соответственно.

Результаты и обсуждение. При анализе когорты Т1Л медиана ВБП в группе применения ТП в сравнении с ИХТ составила 70,0 и 28,3 месяца соответственно (p = 0,002). Использование ТП (Т1Л) в сравнении с ИХТ позволило достичь большей частоты общего ответа (ЧОО) — 95,7% (22/23) и 56,0% (28/50) соответственно (p = 0,0004). Группа ТП (Т1Л) демонстрирует снижение риска прогрессии или смерти на 81% в сравнении с ИХТ, HR = 0,19, p = 0,006. Возраст не влиял на эффективность терапии в группе ТП (3-летняя ВБП составила 100%) в отличие от группы ИХТ, где 3-летняя ВБП в подгруппе старше 65 лет составила 22,2%, а в подгруппе

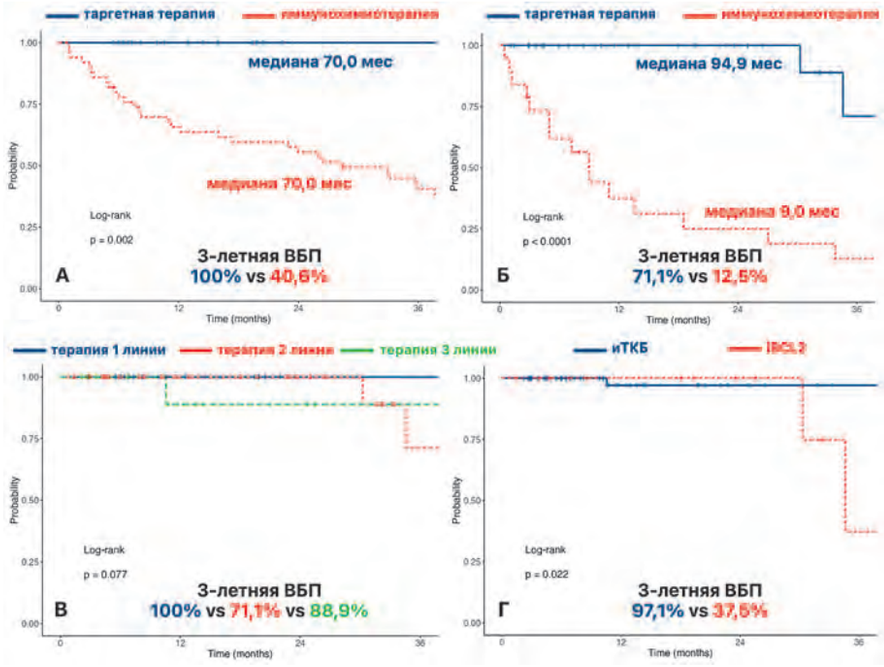


Рис. 1. А. Выживаемость без прогрессирования в терапии 1-й линии. Б. Выживаемость без прогрессирования в терапии 2-й линии. В. Выживаемость без прогрессирования при применении таргетных препаратов. Г. Выживаемость без прогрессирования при сравнении ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иБТК) и ингибиторов BCL2 (iBCL2)

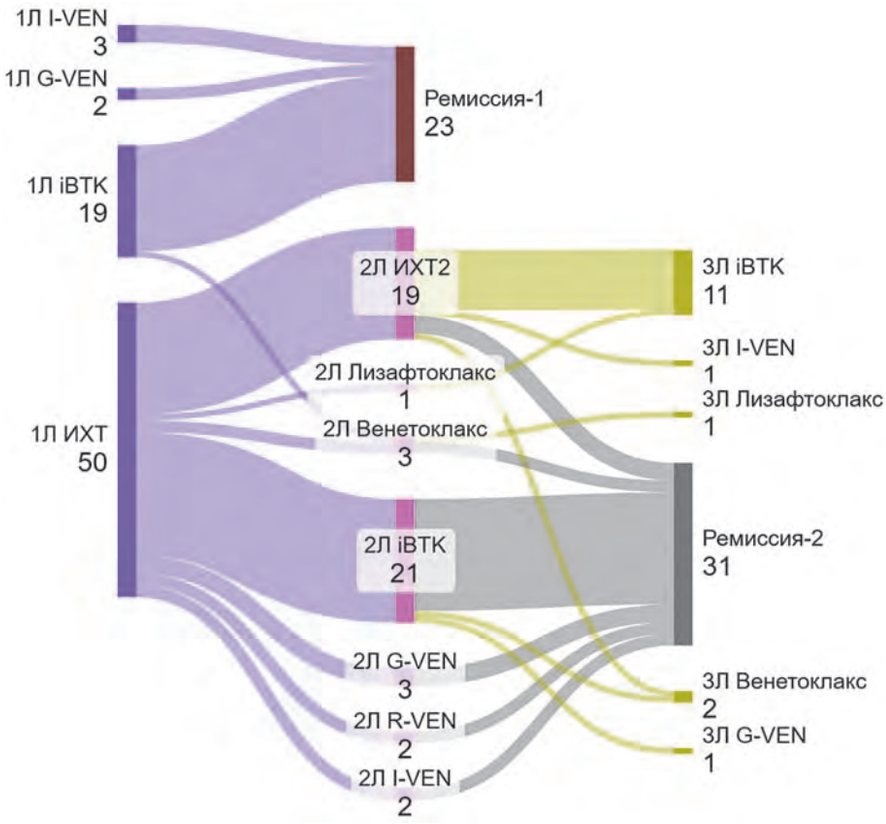


Рис. 2. Терапия 3 линий хронического лимфолейкоза

до 65 лет — 51,6%, p = 0,034. Статус IGHV не оказывал влияния на ВБП в группе ТП (3-летняя ВБП 100%) в отличие от ИХТ, где при мутированном статусе 3-летняя ВБП составила 75,0%, а при немутированном — 40,4%. При анализе когорты Т2Л медиана ВБП в группе ТП в сравнении с ИХТ составила 94,9 и 9,0 мес. соответственно (p < 0,0001). Сравнение ТП (Т2Л) с ИХТ также подтвердило достижение большей ЧОО 74,2% (23/31) и 42,1% (8/19) соответственно (p = 0,0233). 3-летняя ВБП была значимо выше в группе ТП — 71,1% против ИХТ — 12,5%, p < 0,0001. В Т3Л получены аналогичные результаты: 3-летняя ВБП в подгруппах ТП и ИХТ составила 88,9% и 0% (p = 0,0047). У всех (n = 5) пациентов из подгруппы ИХТ в течение 30 мес. отмечена прогрессия заболевания. Вне зависимости от линии терапии и используемых ТП кривые выживаемости были сопоставимы. Несколько лучшие результаты отмечались в Т1Л, что нашло отражение в 3-летней ВБП (Т1Л), которая составила 100%, в Т2Л — 71,1%, в Т3Л — 88,9%, p = 0,077. Терапия фиксированной длительности с iBCL2 демонстрировала превосходный результат в течении первых двух лет (ВБП = 100%). Зафиксировано 2 (15,4%) летальных исхода в данной подгруппе в связи с развитием вторичных опухолей, что существенно повлияло на 3-летнюю ВБП, которая составила 37,5% против 97,1% в подгруппе терапии неопределенной длительности (с применением иБТК).

Заключение. Применение ТП обеспечивает более высокую ВБП и ЧОО по сравнению с ИХТ. Таргетные препараты демонстрирует сопоставимо высокую эффективность вне зависимости от линии терапии и препарата. Полученные данные подтверждают обоснованность использования таргетной терапии в качестве предпочтительного варианта лечения ХЛЛ в реальной клинической практике.

Таблица. Сравнительная характеристика пациентов в Т1Л, получивших таргетную терапию против иммунохимиотерапии

Параметр	Таргетная терапия (n = 23)	Иммунохимиотерапия (n = 50)	p
Возраст			
Медиана, лет	68,0 (40,0; 79,0)	62,0 (40,0; 80,0)	0,45
Клинический анализ крови			
Лейкоциты, ×10⁹/л	102,9 (15,5; 347)	60,1 (2,2; 223,8)	**0,021***
Гемоглобин, г/л	135 (55; 162)	125 (41; 183)	0,264
Тромбоциты, ×10⁹/л	155 (35; 306)	169 (3; 397)	0,615
Лимфоциты, ×10⁹/л	98,7 (9,1; 330)	43,2 (2,2; 194)	**0,002***
Молекулярно-генетические характеристики			
IGHV-статус			
IGHV-M	2 (11,8%)	4 (10,8%)	1,0
IGHV-UM	15 (88,2%)	33 (89,2%)	
Делеция 17p			
del(17p) (+)	5 (23,8%)	3 (7,9%)	0,118
del(17p) (–)	16 (76,2%)	35 (92,1%)	
Мутация гена *TP53*			
TP53 (+)	4 (23,5%)	6 (16,7%)	0,708
TP53 (–)	13 (76,5%)	30 (83,3%)	
Оценка эффективности терапии			
ЧОО, %	95,7% (22/23)	56,0% (28/50)	**<0,001***
Медиана ВБП, мес.	70,0 (49,1 – НД)	28,3 (16,0–44,8)	**0,002***
3-летняя ВБП, %	100,00%	40,60%	**0,002***

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

РИСК ИММУНИЗАЦИИ РЕЦИПИЕНТА ТРОМБОЦИТАМИ ДОНОРА С РЕДКИМ ГЕНОТИПОМ

ФБГУ «Рос НИИ ГТ» ФМБА России

Введение. Частота встречаемости аллельных вариантов генов HPA в России не отличается от других европейских популяций и отклоняется в сторону a-аллеля, гомозиготы по b составляют 0–15%. В настоящее время при подборе донорских тромбоцитов антигенный состав тромбоцитов донора и реципиента не учитывается, однако у донора может оказаться редкое сочетание аллелей генов, отсутствующих

у реципиента. Происходит иммунизация реципиента и выработка аллоантител к антигенам донора, что приводит к отсутствию прироста количества циркулирующих тромбоцитов в крови после трансфузий, снижению гемостатического эффекта, развитию посттрансфузионных реакций и т. д. Растет риск развития тяжелого геморрагического синдрома. Образование аллоантител происходит не у всех и зависит от HPA-генотипа пациента и иммуногенности антигенов, однако встречаемость составляет 20–25%. Антитела против специфических антигенов тромбоцитов вызывают в дальнейшем трансфузионную рефрактерность. У пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями риск иммунизации возрастает в разы, так как им необходимы серийные, множественные трансфузии. Одним из путей решения проблемы является внедрение в практику лабораторий генотипирования доноров по локусам генов HPA, внесение данных в существующие регистры и создание баз доноров тромбоцитов с известным HPA-генотипом.

Цель работы. Оценить риск иммунизации пациентов тромбоцитами донора с редким генотипом.

Материалы и методы. 555 доноров крови (164 женщины и 391 мужчина, медиана возраста 43) и 139 пациентов (74 женщины и 65 мужчин, медиана 65) ФГБУ «Рос НИИ ГТ ФМБА России» были типированы по аллелям локусов HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9, HPA15 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на анализаторе FluoVista, используя набор реактивов HPA-FluoGene (Inno-Train, Германия). Геномную ДНК выделяли с помощью набора реагентов «ДНК-сорб-В» (AmpliSens, Россия) из цельной крови, взятой в пробирку с 5% K2ЭДТА. Генотип донора с редким сочетанием аллелей генов HPA из базы, созданной за 2018–2025 гг., сравнивали с генотипами 139 пациентов. Частота аллелей HPA была подсчитана методом прямого подсчета.

Результаты и обсуждение. Частота встречаемости гомозигот по b-аллелю в локусах HPA1, HPA2, HPA3, HPA4, HPA5, HPA6, HPA9 и HPA15 у доноров крови ФГБУ «РосНИИ ГТ ФМБА России» составила 2,9–0,2–19,2–0–1,9–0–0–19,1% соответственно. Гомозиготен по аллелю b сразу в 3-х локусах (генотип HPA3bb/HPA5bb/HPA15bb) был только 1 донор К., частота встречаемости составила всего 0,18%. В результате сравнительного анализа генотипов обследованных пациентов с редким генотипом донора К. с учетом групповой принадлежности по ABO и Rh совместимыми по антигенному составу тромбоцитов оказались только 2,16% (3 из 139). Анти-HPA-3b и анти-HPA-5b антитела входят в перечень наиболее клинически значимых. При трансфузиях тромбоконцентрата, заготовленного от этого донора, риску иммунизации подвергаются 97,84% пациентов, нуждающихся в многократных трансфузиях.

Заключение. Необходима дальнейшая работа по расширению базы типированных доноров для снижения риска иммунизации пациентов тромбоцитами доноров с редким генотипом.

Галимова М.Т.[1], Чавынчак Р.Б.[1], Сысоева Е.П.[1], Пономарев Р.В.[1,2], Лукина Е.А.[1]

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОЛГОСРОЧНОЙ СУБСТРАТРЕДУЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ 1-го ТИПА

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

Введение. Болезнь Гоше (БГ) 1-го типа — наследственная ферментопатия, в основе которой — биаллельные мутации гена GBA, кодирующего кислую бета-D-глюкозидазу. «Золотым стандартом» лечения БГ является высокоэффективная заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Однако после достижения целей лечения БГ пожизненные внутривенные инфузии рекомбинантного фермента становятся тяжелым бременем, особенно для молодых, социально активных пациентов. Успешные клинические испытания элиглустата — перорального лекарственного препарата для субстратредуцирующей терапии (СРТ) — открыли новые возможности в лечении БГ.

Цель работы. Анализ отдаленных результатов лечения пациентов с БГ 1-го типа, принимавших участие в клинических испытаниях элиглустата в 2006–2015 гг.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включено 17 пациентов (10 женщин, 7 мужчин), завершивших участие в международных многоцентровых клинических исследованиях 2–3-й фазы по оценке эффективности и безопасности элиглустата у пациентов с БГ 1-го типа (2006–2015 гг.) и продолжающих получать элиглустат до настоящего времени. Десять из 17 больных до включения в международный протокол не получали патогенетической терапии (группа «наивных» пациентов), 7 — ранее получали ЗФТ и были переключены на СРТ (группа «переключенных» больных). Все пациенты на момент завершения клинических исследований достигли целей лечения БГ. На момент включения в настоящий анализ (11.2025) медиана возраста пациентов составила 47 лет [34; 55]. Анализ эффективности лечения включал оценку клинических, радиологических и лабораторных показателей, в том числе неспецифических биомаркеров БГ.

Результаты и обсуждение. На момент анализа медиана длительности СРТ составила 191 месяц [124; 236]. У 16 из 17 пациентов достигнуты все цели лечения БГ. Сравнительная характеристика лабораторных показателей приведена в таблице. На фоне длительной СРТ сохраняются стабильными показатели гемограммы, клинически значимая цитопения отсутствует; медианные значения показателей общего холестерина и ферритина сыворотки в пределах референсных значений. У 15 (88,2%) пациентов концентрация сывороточных иммуноглобулинов в пределах нормы, у 2 сохраняется поликлональная гипергамма-глобулинемия. Медиана площади селезенки на 2024–2025 гг. по данным УЗИ составила 1,7 нормы [1; 4,7], печени — 1,1 [1; 1,5]. У 1 пациента наблюдается клинически значимая спленомегалия. У 2 пациентов, которым до начала СРТ выполнена спленэктомия, размеры печени в норме. По данным МРТ бедренных костей, специфическая инфильтрация костного мозга отсутствует или характеризуется как остаточная; ни у одного больного не зарегистрировано появления новых участков остеонекрозов.

Заключение. Спустя 10 лет после окончания клинических исследований (2015 г.), посвященных оценке эффективности и безопасности лечения элиглустатом, 17 больных продолжают лечение, на фоне которого у 16 сохраняются достигнутые результаты: стабильные клинические, радиологические и лабораторные показатели. Все пациенты сохраняют трудоспособность, социальную активность и высокую приверженность к лечению пероральным препаратом СРТ — элиглустатом.

Таблица. Медианы лабораторных показателей пациентов с БГ 1-го типа, получающих СРТ более 10 лет

Год исследования	«Наивные» пациенты (n = 10)		«Переключенные» пациенты (n = 7)	
	2015	2024/2025	2015	2024/2025
Hb, г/л	130,5 [110; 144]	127,5 [111; 159]	144,5 [121; 156]	141 [125; 150]
PLT, ×10⁹/л	106,5 [88; 241]	96 [73; 180]	139,5 [108; 369]	172 [117; 354]
WBC, ×10⁹/л	5 [2,8; 7,6]	4,72 [2,69; 7,5]	4,67 [3,5; 8,6]	4,69 [4,12; 11,63]
Общий холестерин, мкмоль/л	4,33 [3,1; 5,7]	4,4 [2,78; 5,53]	4,45 [2,8; 6,3]	4,57 [3,66; 5,67]
Ферритин, нг/мл	334,9 [6,6; 1942]	228,1 [50,5; 3278,8]	222,8 [11,5; 548,8]	160,65 [30,4; 596,6]

Гарифуллин А.Д., Крысюк О.Б., Чубукина Ж.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»

Введение. Отсутствие проводимых рандомизированных исследований, сравнивающих различные стратегии мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), ограниченная доступность и стоимость плериксафора диктуют необходимость поиска альтернативных схем эффективной мобилизации ГСК.

Цель работы. Сравнительная оценка различных методов хемомобилизации и мобилизации Г-КСФ в монорежиме, определение потребности в плериксафоре.

Материалы и методы. В исследование включены 263 пациента с множественной миеломой (ММ). Мобилизацию ГСК проводили с использованием циклофосфана 3 г/м^2 (n = 79) + Г-КСФ 5 мкг/кг/сут или цитарабина 1600 мг/м^2 (n = 11), гемцитабина 1250 мг/м^2 (n = 41), винорелбина 35 мг/м^2 (мах 60 мг) (n = 82) и Г-КСФ 10 мкг/кг/сут начиная с 4-го дня до афереза или Г-КСФ в монорежиме (n = 50) по стандартной схеме. Процедуру афереза начинали при уровне CD34$^+$ клеток в крови >15×10^6/л. Плериксафор вводили при недостаточном уровнем CD34$^+$ клеток в крови на предполагаемую дату афереза. Мобилизацию считали успешной, если удавалось собрать не менее 2,5×10^6 CD34$^+$ клеток/кг массы тела без плериксафора на запланированный день афереза для кандидатов на одну ауто-ТГСК и не менее 5,0×10^6 CD34$^+$ клеток/кг для двух ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Всего проведено 309 процедур мобилизации ГСК. В группе винорелбина 32% пациентов нуждались в 2 днях афереза по сравнению с 56,8% на циклофосфане, 63,6% — на гемцитабине, 72,7% — на цитарабине и 53,8% — на КСФ-моно (p = 0,007). Лишь пациентам, получавшим винорелбин и гемцитабин, не требовалось >2 дней афереза по сравнению с циклофосфаном — 4,0%; цитарабином — 9,1%; КСФ-моно — 7,7% (p = 0,02). В первый день афереза успешная мобилизация ≥2,5×10^6 CD34$^+$ клеток/кг массы тела без применения плериксафора в группах циклофосфана и винорелбина составила 78,5 и 75,7% (p = 0,9); в группах гемцитабина и цитарабина — 68,2 и 63,6% (p = 0,9) соответственно; в группе КСФ-моно — у 40% пациентов, что было достоверно меньше, чем при других вариантах мобилизации (p = 0,006). Заготовка ≥5,0×10^6 CD34$^+$ клеток/кг за один день процедуры было статистически значимо выше в группе винорелбина — у 42,4% пациентов по сравнению с 29,1% на циклофосфане, 27,6% — гемцитабине, 9,1% — цитарабине, 13,3% — КСФ-моно (p = 0,007). Плериксафор применялся у 27/263 пациентов (10,2%). Потребность в плериксафоре пациентам, не достигшим >15×10^6/л CD34$^+$ клеток, в группе циклофосфана составила 2,5%, винорелбина — 3,6%, гемцитабина — 12,5%, цитарабина — 9,1%, КСФ-моно — 34%. А потребность в повторном введении плериксафора для достижения целевого уровня 2×10^6 CD34$^+$ клеток/кг была только в группе КСФ-моно, которая составила 12,5% (p = 0,001).

Заключение. Выявлено преимущество винорелбина по количеству однократных процедур сбора ГСК и частоте успешных мобилизаций в первый день афереза. Проведение мобилизации Г-КСФ в монорежиме требовало достоверно более частого назначения плериксафора для возможности инициации сбора ГСК. Полученные данные демонстрируют возможность эффективного использования альтернативных вариантов мобилизации с более короткими сроками выхода CD34$^+$ клеток в периферическую кровь, чем при циклофосфамиде и цитарабине.

Горюнов Е.С., Чекалов А.М., Коцелябина П.В., Маркелов В.В., Федорова Л.В., Попова М.О., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЕ ГЛОФИТАМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ НА ФОНЕ ВИЧ

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

Введение. Глофитамаб — биспецифическое антитело, которое показало свою эффективность в терапии рецидивирующих/рефрактерных (р/р) В-клеточных лимфом во второй и последующих линиях терапии. Глофитамаб формирует контакт между клеткой-мишенью и Т-лимфоцитом, связывая CD20 и CD3, и стимулирует Т-клетки, активируя CD3. Однако данные об эффективности и безопасности глофитамаба у пациентов с ВИЧ в настоящее время ограниченны.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность глофитамаба во второй и последующих линиях терапии у пациентов с В-клеточными лимфомами на фоне ВИЧ в рамках серии клинических случаев.

Материалы и методы. В исследование включены три пациента с р/р В-клеточными лимфомами и ВИЧ, находившиеся под наблюдением в отделении онкологии № 2 (ХТ и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Результаты и обсуждение. Пациент 1. Мужчина 59 лет с диагнозом диффузная В-крупноклеточная лимфома, NOS, non-GCB-подтип, на фоне ВИЧ (стадия 4В), IVB стадия (bulky), установленным в 2024 г. Первая линия терапии R-CHOP № 5 — частичный ответ (ЧО), вторая линии R-DHAP № 2 — полный ответ (ПО). Рецидив через 3 месяца. В 2025 г. третья линия — монотерапия глофитамабом (на фоне АРВТ регистрировалась неопределяемая вирусная нагрузка (ВН) и уровень CD4$^+$ лимфоцитов 205 кл/мкл). После 7 циклов глофитамаба достигнут ПО, сохраняющийся в течение 6 месяцев. Нежелательные явления (НЯ) — гипогамма-глобулинемия, смешанная вирусная пневмония (CMV, HHV6).

Пациент 2. Женщина 36 лет с диагнозом В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (HGBL), NOS, с реаранжировкой гена MYC, IVB стадия, на фоне ВИЧ (стадия 4В) (в дебюте ВН 627 000 копий/мл, CD4$^+$ 23 кл/мкл), начало АРВТ от 2024 г. Первая линия R-DA-EPOCH № 6 — достигнут ЧО. Вторая линия R-ICE № 1 — прогрессирование. Третья линия 2025 г. монотерапия глофитамабом (на момент начала терапии ВН 40 копий/мл, CD4$^+$ 65 кл/мкл). После 5 циклов терапии отмечался ЧО по данным ПЭТ/КТ, однако в дальнейшем было констатировано изолированное прогрессирование с поражением ЦНС. Терапия высокодозным метотрексатом без эффекта; пациентка погибла. НЯ — синдром выброса цитокинов (СВЦ) 2 ст., реактивация HSV 1–2, инфекция кровотока.

Пациент 3. Мужчина 42 лет с диагнозом HGBL, NOS, с реаранжировкой гена *MYC*, на фоне ВИЧ (стадия 4А), IVB стадии. На фоне АРВТ ВН 38 копий/мл, CD4$^+$ 65 кл/мкл. Получил терапию первой линии R-DA-EPOCH № 4 — ЧО, прогрессирование, терапия второй линии Glofi-GemOX № 3 — ЧО, монотерапия глофитамабом № 2 — прогрессирование заболевания (ПЗ). Терапия третьей линии по схеме ибрутиниб + леналидомид + венетоклакс — ПЗ. В опухолевых клетках выявлены утрата CD20, мутация гена *TP53* и комплексный кариотип. Пациент погиб от прогрессирования заболевания. НЯ — СВЦ 2 ст., гематологическая токсичность 4 ст. (нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 4 ст.).

Заключение. Представленные клинические случаи продемонстрировали, что применение глофитамаба во второй и третьей линиях терапии может приводить к достижению полного или частичного ответа у пациентов с р/р В-клеточными лимфомами на фоне ВИЧ. Глофитамаб переносился удовлетворительно; частота и контроль нежелательных явлений не отличались от пациентов без ВИЧ.

Таблица. Характеристика пациентов

Возраст/пол	Диагноз	Предшествующая терапия	Глофитамаб	Статус	CD4+ на момент начала глофитамаба	НЯ на терапии глофитамабом
36/ж	HGBL, NOS	R-DA-EPOCH № 6 R-ICE № 2	3-я линия Глофитамаб № 5 (ЧО)	Смерть (рецидив с поражением ЦНС)	44 кл/мкл	СВЦ 2 ст., реактивация HSV 1–2, инфекция кровотка
42/м	HGBL, NOS	R-DA-EPOCH № 6	2-я линия — Glofi-GEMOX № 3 (ЧО) + Glofi № 2	Смерть (ПЗ на фоне (терапии VIPOR))	103 кл/мкл	СВЦ 2 ст., нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 4 ст.
59/м	ДВККЛ, NOS, non-GCB	R-CHOP № 5 R-DHAP № 2	3-я линия — Глофитамаб №7	ПО	205 кл/мкл	Гипогамма-глобулинемия, вирусная пневмония (ЦМВ, HHV-6)

Грабарева В.А., Фефелова Е.И., Ненашева Т.А., Иванова Н.О., Алешина О.А., Боголюбова А.В.

ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ НЕ СНИЖАЕТ КАЧЕСТВО АНТИ-CD19 CAR-T-КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с Ph-позитивным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Ph+ В-ОЛЛ) или лимфоидным бластным кризом хронического миелоидного лейкоза получают различные ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) перед тем, как рассматривается возможность проведения для них CAR-T-терапии. Распространенной тактикой является отмена терапии ИТК за 1–2 недели перед лейкаферезом и дальнейшим производством CAR-T-клеток, несмотря на отсутствие экспериментальных доказательств необходимости этого этапа.

Цель работы. Изучить влияние предшествующей терапии ИТК на функциональные и фенотипические свойства CAR-T-клеточного продукта.

Материалы и методы. В исследование было включено семь пациентов (4 — В-ОЛЛ, 3 — ХМЛ), получавших непрерывную терапию ИТК (дазатиниб или понатиниб) в течение определенного периода времени. Образцы крови пациентов были взяты до приема ежедневной дозы ИТК (Cmin) и через 2 часа после (Cmax). Из них были выделены Т-лимфоциты, которые далее были трансдуцированы лентивирусным вектором, несущим последовательность химерного антигенного рецептора (CAR) против антигена CD19 с CD28 (костимуляторным) и CD3ζ (сигнальным) доменами. В полученном клеточном продукте оценивали эффективность трансдукции, уровень экспансии и цитотоксическую активность против $CD19^+$ клеточной линии NALM6 *in vitro*. Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов и CAR-T-клеток проводили методом проточной цитофлуорометрии на ключевых этапах производства.

Результаты и обсуждение. Т-клетки пациентов, получавших ИТК, экспрессировали ранние (CD69) и поздние (CD137) маркеры активации на высоком уровне, что обеспечивало достаточный уровень трансдукции лентивирусным вектором. Эффективность трансдукции была сопоставима с другими продуктами, полученными ранее по тому же протоколу, при этом не было отмечено случаев неудачной трансдукции и/или экспансии. Иммунофенотипический анализ выявил преобладание субпопуляций Т-клеток с наивным фенотипом ($CCR7^+$ $CD45RO^-$) и фенотипом центральной памяти ($CCR7^+$ $CD45RO^+$) как в исходном материале, так и в полученных продуктах. Все CAR-T-клеточные продукты продемонстрировали выраженную цитотоксическую активность против $CD19^+$ клеток-мишеней NALM6 *in vitro*. Полученные данные указывают на отсутствие негативного влияния предшествующей терапии ИТК на качественные характеристики CAR-T-клеточного продукта и его функциональную активность.

Заключение. Терапия ИТК не препятствует производству анти-CD19 CAR-T-клеточного продукта для пациентов с Ph+ ОЛЛ и бластным кризом ХМЛ. Полученные CAR-T-клетки сохраняют высокий пролиферативный потенциал, преимущественно наивный фенотип и выраженную цитотоксическую активность против $CD19^+$ опухолевых клеток.

Грачев А.Е.[1], Гальцева И.В.[1], Винникова А.Б.[1], Грибанова Е.О.[1], Валитова А.Д.[1], Рыжко В.В.[1], Цой Ю.А.[1], Старченко С.Э.[1], Куликов С.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

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

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

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) гетерогенна по ответам на лечение и прогнозу. Общий ответ при использовании классических лечебных программ — 75–90%, полный ответ достигается у 3–7% больных. В настоящее время не разработано риск-адаптированного похода к терапии молодых пациентов с факторами неблагоприятного прогноза.

Цель работы. Оценить эффективность интенсивной индукционной иммунохимиотерапии в сочетании с таргетными препаратами и ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Включены 42 пациента. Средний возраст 51 год (25–65 лет), 27 мужчин. Шесть пациентов относились к группе низкого риска по R — IPSSWM, но у них было экстрамедуллярное поражение, являющееся независимым фактором неблагоприятного прогноза, 25 и 11 пациентов были в группах среднего и высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 19 (45%) пациентов, анемия — у 39 (92%), Hb — 81,5 г/л (44–132 г/л), тромбоциты <100 тыс/мкл — у 8 (19%), гемолиз — у 5 (12%), криоглобулинемия — у 5 (12%), ЛАП — у 32 (76%), спленомегалия — у 20 (48%), В-симптомы — у 34 (81%). ЛДГ>250 Е/л — у 22 (52%) и альбумин <30 г/л — у 18 (42%),

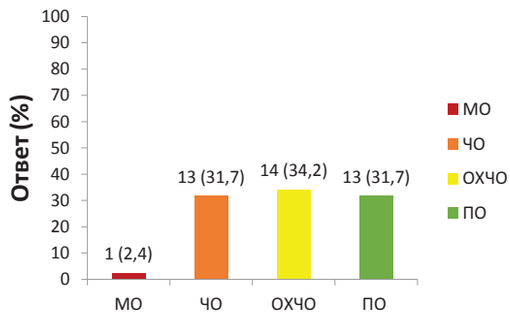


Рис. 1. Ответы на терапию R-EPOCH+IBR/R-BAC+IBR±ауто-ТГСК (*n* = 42)

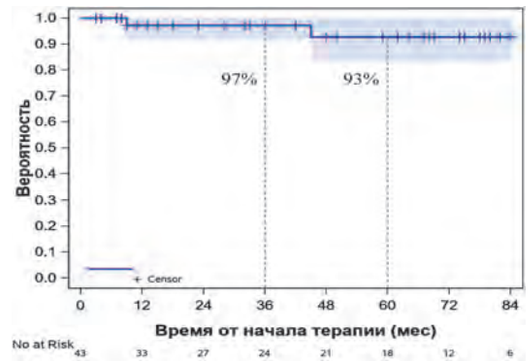


Рис. 2. Общая выживаемость R-EPOCH+IBR/R-BAC+IBR±ауто-ТГСК

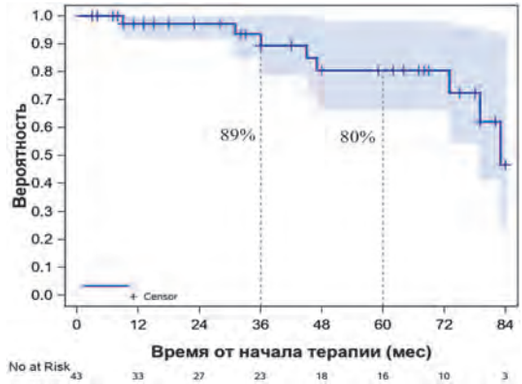


Рис. 3. Выживаемость без прогрессии R-EPOCH+IBR/R-BAC+IBR±ауто-ТГСК

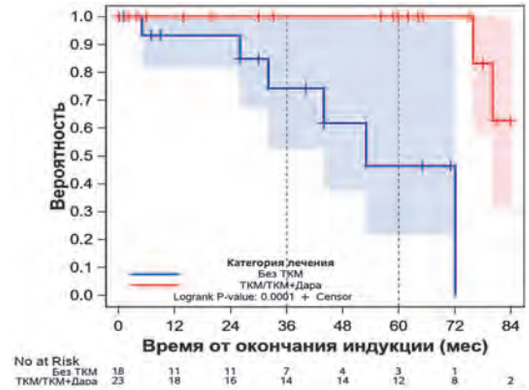


Рис. 4. Вероятность беспрогрессивной выживаемости больных МВ без ТКМ/ТКМ+Dara

β2-микроглобулин >4 мг/л — у 30 (71%) больных. Средние значения PIgM — 42,9 г/л (9,9–78 г/л). Мутация MYD88–L265P была у 34 (82%) и del-17p — у 4 (9,5%) пациентов.

Результаты и обсуждение. С февраля 2017 г. по август 2025 г. у 42 пациентов использована схема R-EPOCH/R-BAC в комбинации с ибрутинибом. Ауто-ТГСК проведена 26 пациентам. Режим высокодозной консолидации CEAM получили пять пациентов, у 21 пациента был использован новый режим — сочетание программы CEAM с анти-CD38 моноклональным антителом — даратумумабом (Dara-CEAM). Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6. Общий ответ составил 100%, минимальный ответ был у одного пациента, частичный ответ (ЧО) достигнут у 31,7%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 34,2% и ПО — у 31,7% пациентов соответственно (см. рис. 1). 3- и 5-летняя ОВ составила 97 и 93% соответственно (см. рис. 2). 3- и 5-летняя выживаемость без прогрессии составили 89 и 80% соответственно (см. рис. 3). В группе пациентов, получивших иммунохимиотерапию с ибрутинибом и последующую высокодозную консолидацию по программе Dara-CEAM, отмечена лучшая выживаемость без прогрессии по сравнению с пациентами, не получившими ауто-ТГСК (см. рис. 4).

Заключение. Программа R-EPOCH/R-BAC с ибрутинибом и последующей высокодозной консолидацией с поддержкой ауто-СКК — высокоэффективная и безопасная лечебная опция для терапии МВ высокого риска. Использование высокодозной консолидации по программе Dara-BEAM увеличивает эффективность лечения. Для повышения достоверности данных мы продолжаем исследование.

Димитриева О.С.[1], Абрамова Т.В.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЕЙ

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

Введение. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся системными сосудистыми мальформациями, возникающими в результате мутаций в генах сигнального пути ангиогенеза. В клинической картине преобладают рецидивирующие носовые кровотечения и желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), приводящие к тяжелой железодефицитной анемии, требующей трансфузий эритроцитарной массы. В настоящее время разрабатываются протоколы по патогенетической терапии с применением антиангиогенных препаратов.

Цель работы. Представить собственный опыт применения антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, пазопаниб) у пациентов с установленным диагнозом НГТ.

Материалы и методы. Наблюдалось 8 пациентов: 6 женщин и 2 мужчин. Средний возраст составил 53 года (41–66). В клинической картине у 4-х больных преобладали носовые кровотечения, у 3-х — ЖКК, все были трансфузионно зависимы. У 1-й больной — прогрессирующая дыхательная недостаточность из-за множественных легочных артериовенозных мальформаций (АВМ) с вторичным эритроцитозом.

Результаты и обсуждение. 5 пациентов получали бевацизумаб, 3 — пазопаниб (2 из них были резистентны к терапии бевацизумабом). Основной целью было достижение независимости от трансфузий эритроцитарной массы. Бевацизумаб назначался внутривенно в дозе 5 мг/кг с введением каждые 2 недели. Одной пациентке с носовыми кровотечениями и двум пациенткам с ЖКК, нуждавшимся в трансфузии эритроцитарной массы каждые 2 недели, выполнено 6 введений бевацизумаба. В результате лечения 2 пациентки были независимы от трансфузий эритроцитарной массы в течение 3 месяцев, 1 пациентка — в течение 1,5 месяца. Другой пациентке с прогрессирующей дыхательной недостаточностью на фоне множественных АВМ легких выполнено 4 введения бевацизумаба с целью уменьшения роста АВМ — без эффекта. Пациенту с ЖКК выполнено 3 введения бевацизумаба, после 1-го введения препарата он стал независим от трансфузий эритроцитарной массы. Через 2 месяца от начала терапии, после 3-го введения бевацизумаба, у пациента появились неврологические нарушения, и наступила смерть от абсцесса головного мозга (связь с бевацизумабом маловероятна). Пазопаниб назначался в дозе 50 мг в день перорально. При удовлетворительной переносимости и сохранении геморрагического синдрома через 1 месяц от начала терапии доза повышалась на 50 мг каждые 30 дней. У одной пациентки, перенесшей 5 эпизодов ЖКК в течение года, терапия пазопанибом 50 мг в сутки была прекращена через 3 недели из-за тошноты, однако в течение полугода после прекращения приема препарата ЖКК не рецидивировали. Двум пациентам, рефрактерным к лечению бевацизумабом, увеличена доза пазопаниба до 100 мг в сутки, носовые кровотечения сохранялись. Таким образом, при лечении антиангиогенными препаратами клиническая эффективность достигнута у 5 пациентов.

Заключение. Для профилактики кровотечений при НГТ антиангиогенные препараты эффективны. Основным показанием для назначения антиангиогенных препаратов является трансфузионная зависимость пациентов. Для объективной оценки эффективности антиангиогенной терапии требуется долгосрочное наблюдение за пациентами.

Дмитриева Е.А.[1], Колтакова М.С.[1], Кислова М.И.[1], Елена В.Н.[2], Почтарь М.Е.[2], Луговская С.А.[2], Кобзев Ю.Н.[1], Алла П.Л.[1], Белла В.Б.[3], Судариков А.Б.[3], Птушкин В.В.[1], Никитин Е.А.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ НА ОСНОВЕ ИБРУТИНИБА И ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ (IFCR, IBR) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

[1]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [2]ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Комбинированные режимы, сочетающие ингибиторы тирозинкиназы Брутона и химиотерапию, демонстрируют способность достижения глубоких ответов с неопределимой МОБ (нМОБ), что дает предпосылки для улучшения отдаленных результатов при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Данные реальной клинической практики об эффективности ограниченных по времени комбинированных режимов остаются ограниченными.

Цель работы. Целями анализа были сравнить показатели беспрогрессивной (БПВ) и общий выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших iFCR и iBR; оценить результаты лечения в зависимости от МОБ-статуса; описать профиль токсичности каждого режима.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты из реальной клинической практики, получавшие комбинацию 6 циклов химиотерапии (бендамустин + ритуксимаб или флударабин, циклофосфамид + ритуксимаб) с ибрутинибом 420 мг, который был начат за три месяца до RB/FCR и продолжался до завершения первого года терапии. Режим iFCR применялся только в первой линии, iBR — в первой и второй линиях. МОБ анализировали методом многоцветной проточной цитометрии по установленному протоколу.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 28 пациентов: iFCR (n = 6) и iBR (n = 21). Исходные характеристики выявили значимую разницу в возрасте (52 iFCR против 61 года iBR, p = 0,026), тогда как пол, ECOG, IGHV и FISH были сопоставимы (табл. 1). Медиана БПВ в общей когорте составила 59,3 месяца (95%ДИ НД — 19,7), медиана ОВ не достигнута. В группе iFCR медиана БПВ не достигнута, в группе iBR — 38,4 месяца (95%ДИ 19,7 — НД). Четырехлетняя PFS составила 66,7% для iFCR и 47,6% для iBR (рис. 1) (HR 2,64; 95%ДИ 0,57–12,30; p = 0,217). Четырехлетняя ОВ оставалась высокой в обеих когортах (83,3% против 66,7%, ОР 2,14; 95%ДИ 0,26–17,44; p = 0,475) при медиане наблюдения 56 месяцев. Терапия

завершилась полной ремиссией, частичной ремиссией или стабилизацией у 20 (74%), 6 (22%) и 1 (4%) пациентов соответственно. Результаты в 1-й и 2-й линиях были сопоставимы (PFS, p = 0,854; OS, p = 0,919). нМОБ через 1 год была у 11 пациентов (61%) в первой линии и 1 пациента (6%) во второй линии. Медиана МОБ через 1 год в 1-й линии составила 0,00% (0,00–0,09), во 2-й — 0,03% (0,0000–0,0440) (p = 0,358). Медиана МОБ в точке ОХТ в 1-й линии была 0,0120% (0,00–0,09), во 2-й линии — 0,005% (0,00–5,020) (p = 0,871). Анализ выживаемости также не выявил улучшения БПВ и ОВ у пациентов с нМОБ ни через год терапии, ни в точке ОХТ (рис. 2). Статистически значимых различий по токсичности между группами не выявлено (табл. 2). Частота COVID-19-связанных осложнений и других негематологических токсичностей была низкой и сопоставимой. Несмотря на более частую тромбоцитопению в группе iBR, различия не достигли статистической значимости.

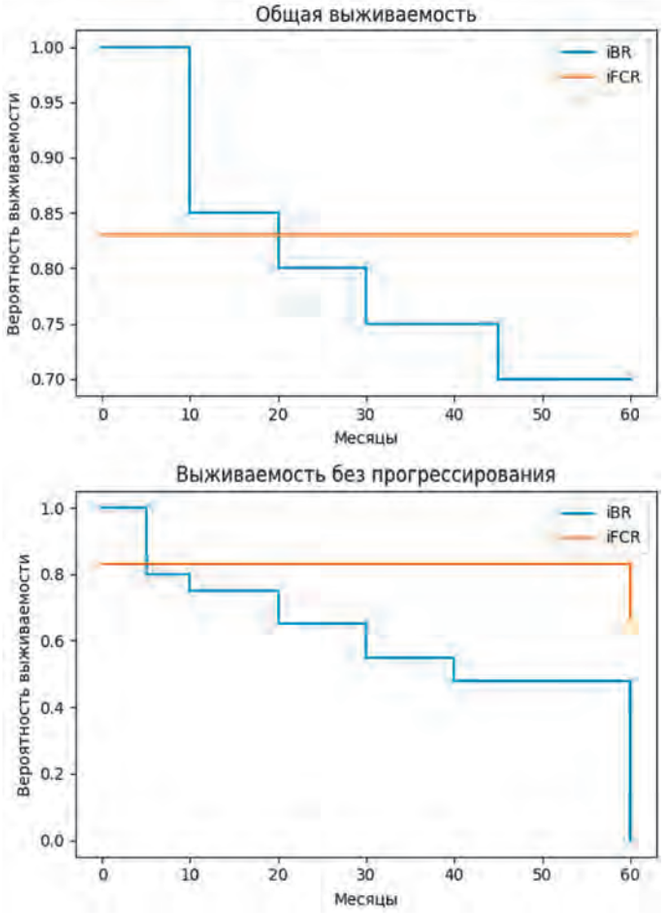


Рис. 1. Четырехлетняя ОВ и БПВ

Заключение. Оба режима продемонстрировали высокую эффективность. У большинства пациентов в точке ОХТ и через 1 год терапии была достигнута нМОБ, которая не была связана с улучшением выживаемости. Большее число молодых пациентов в группе iFCR, вероятно, способствовало лучшей переносимости, поэтому сопоставимость токсических профилей следует интерпретировать с осторожностью.

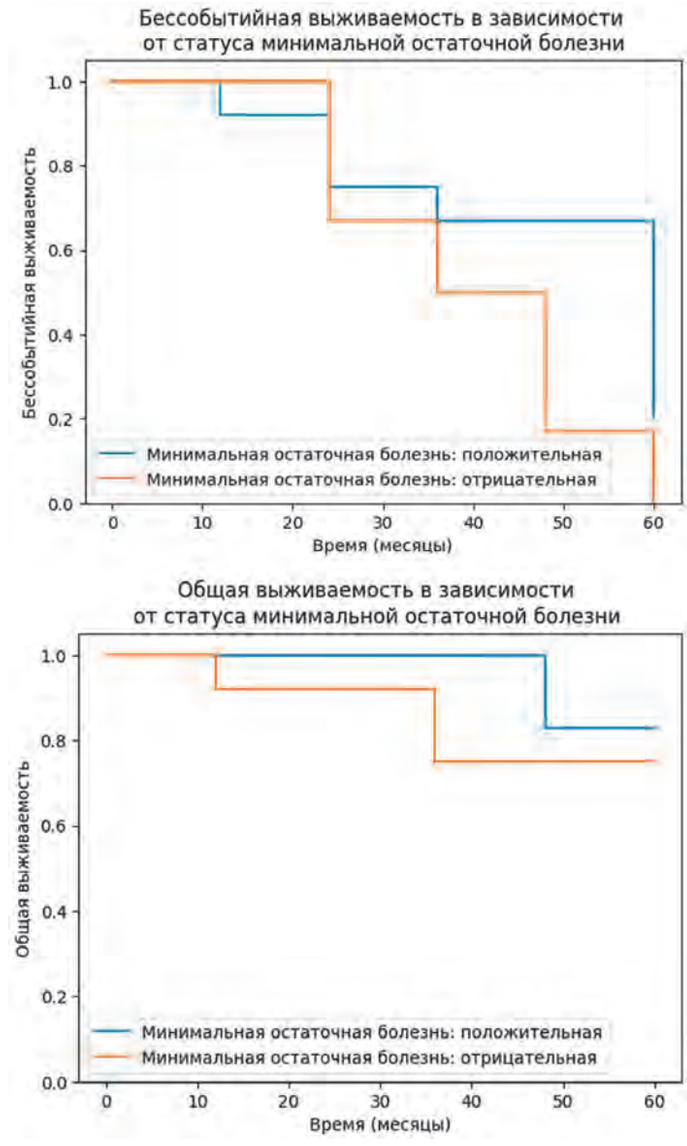


Рис. 2. ОВ и БПВ в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики	iFCR	iBR	Всего	p
Возраст, медиана (диапазон), лет	52 (35–57)	61 (36–77)	59 (34–76)	0,026
Пол, n (%)				0,6296
Женщины	1 (16,7%)	8 (36,4%)	9	
Мужчины	5 (83,3%)	14 (64,6%)	19	
ECOG статус, n (%)				0,9999
0–1	6 (100,0%)	20 (95,2%)	26	
≥2	0 (0,0%)	2 (9,5%)	2	
Стадия по Binet, n (%)				0,3889
A	–	–	–	
B	5 (83,3%)	21 (100,0%)	26	
C	1 (16,7%)	1 (4,8%)	2	
Мутационный статус IGHV, n (%)				0,9999
Мутированный	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	
Немутированный	4 (66,7%)	19 (90,5%)	23	
Неопределенный	2 (33,3%)	3 (14,3%)	5	
FISH-исследование (иерархическая классификация), n (%)				
Делеция 13q	0 (0,0%)	5 (23,8%)	5	0,5526
Нормальный кариотип	5 (83,3%)	7 (33,3%)	14	0,9999
Трисомия 12	1 (16,7%)	2 (9,5%)	3	0,5015
Делеция 11q	0 (0,0%)	6 (28,6%)	6	0,3021
Делеция 17p	0 (0,0%)	2 (9,1%)	2	0,9999
Лабораторные показатели, медиана (диапазон)				
Лейкоциты (×10^9/л)	155 (71–394)	104 (4,86–407)	128 (4,86–407)	0,303
Гемоглобин (г/л)	125 (114–146)	128 (97–147)	127 (97–147)	0,672
Тромбоциты (×10^9/л)	180 (117–218)	148 (87–411)	157 (87–411)	0,398
Иммуноглобулины, медиана (диапазон)				
IgG (г/л)	7,905 (6,73–9,08)	8,48 (3,87–7,51)	8,475 (3,87–7,51)	0,857
IgA (г/л)	0,485 (0,36–0,61)	0,66 (0,23–2,17)	0,61 (0,23–2,17)	0,381
IgM (г/л)	1,02 (0,09–1,95)	0,39 (0,02–0,74)	0,385 (0,03–1,95)	0,857

Добровольский А.Б.[1], Титаева Е.В.[1], Середавкина Н.В.[2], Панченко Е.П.[1]

ВЛИЯНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ДИАГНОСТИКУ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА В ТЕСТАХ С ЯДОМ ЗМЕИ РАССЕЛА

[1]ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; [2]ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Введение. Корректное определение волчаночного антикоагулянта (ВА) может быть критически важным для выбора оптимального варианта антитромботической терапии, так как при ряде форм антифосфолипидного синдрома, включая тройной позитивный (АФС3+), эффективность прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) значительно ниже, чем антагонистов витамина К.

Цель работы. Изучение влияния концентрации ПОАК в плазме на результаты скринингового и подтверждающего отношения в тесте с ядом змеи Рассела.

Материалы и методы. Исследование выполняли с использованием пула плазм доноров, к которому добавляли растворы ПОАК до концентрации 100 нг/мл, и плазмы больных с подозрением на АФС, принимающих ПОАК, у которых уровни апиксабана и ривароксабана определяли с помощью хромогенного теста на анти-Ха активность (Liquid anti-Xa), а дабигатрана — разбавленного тромбинового времени (Technoclot DTI, Technoclone, Австрия). Анализ на ВА выполняли с использованием скринингового и подтверждающего тестов с ядом змеи Рассела (dRVV). Измерения выполняли на анализаторе STA-compact (STAGO, Франция).

Результаты и обсуждение. Анализ влияния добавления ПОАК к плазме доноров показал, что патологическое удлинение скринингового dRVV-теста наблюдается уже при субтерапевтических концентрациях ПОАК (≥25 нг/мл). Однако благодаря тому, что ПОАК оказывают близкое по величине влияние как на скрининговый, так и на подтверждающий тесты, то нормализованное ВА-отношение (Скрининг/Подтверждение) остается в пределах нормы (≤1,2) при уровне ингибиторов фактора Ха до 100 нг/мл, а дабигатрана — до 70 нг/мл. Анализ соотношения между концентрацией апиксабана и ривароксабана и остаточной активностью фактора Ха в варианте анти-Ха теста, предназначенном для определения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), показал, что величина ошибки в определении ВА-отношения не превышает ±0,1, если уровень анти-Ха в плазме больных, принимающих апиксабан, <1,5 МЕ/мл, а ривароксабан — <2,0 МЕ/мл. По данным фармакокинетических исследований, эти значения соответствуют Me концентрации ПОАК перед приемом очередной таблетки.

Заключение. У больных, принимающих ПОАК, определение ВА с помощью теста с ядом змеи Рассела возможно без отмены терапии или временного перевода на терапию гепаринами, если величина анти-Ха активности в эквивалентах НМГ в плазме не превышает 1,5 МЕ/мл для апиксабана, 2 МЕ/мл для ривароксабана, а уровень дабигатрана ниже 70 нг/мл.

Дорохина Е.И.[1], Моисеева Т.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Шуплецова И.А.[1], Чабаева Ю.А.[1], Кохно А.В.[1,2]

НОДУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В ДИФФУЗНУЮ В-КРУПНОКЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ

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

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое индолентное заболевание (1:1 000 000 населения в год) с рецидивирующим течением и возможностью трансформации в ДБККЛ, по данным литературы, от 6,3 до 12%. В НМИЦ гематологии на основании анализа собственных данных показана прогностическая значимость наличия морфологического фактора неблагоприятного прогноза (МФНП) — THRLBCL-like участков диффузного роста и их преобладания (>50% от площади среза) в субстрате опухоли. Возможны два варианта трансформации при НЛХЛП: гистологическая — изменение морфологии от благоприятной к неблагоприятной в пределах одной нозологической формы НЛХЛП и опухолевая трансформация — в ДБККЛ (ОТ). Ее частота, прогностическое значение не определены в связи с редкостью патологии.

Цель работы. Оценка частоты ОТ НЛХЛП в ДБККЛ, эффективности терапии, ее прогностического значения в сравнении с МФНП.

Материалы и методы. Выполнен анализ морфоиммуногистохимического исследования биоптатов опухоли и результатов терапии 150 больных НЛХЛП, которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2022 г. Группу больных без МФНП составили 87 (58%) больных, с наличием МФНП — 63 (42%), из них преобладание МФНП (>50%) в субстрате опухоли — у 32 (21%) больных.

Результаты и обсуждение. ОТ в ДБККЛ верифицирована у 12 (8%) пациентов, у всех отмечено наличие МФНП в биоптате л/у: м/ж — 10/2, возраст 23–69 (47) лет, II ст. — 1/12, III ст. — 1/12, IV ст. — 10/12, bulky — 5/12 (42%). Из 12 больных: у 6/12 ОТ в ДБККЛ констатирована при первичной верификации диагноза, у 5/12 — в срок от 1–4 лет после верификации НЛХЛП, у 1/12 — через 31 год. Всем проведена терапия первой линии: 2/12 больным — R-ABVD, 5/12 — R-BEACOPP-14, 4/12 — R-DA-EPOCH и R-CHOP, 1/12 — NHLBFM90.

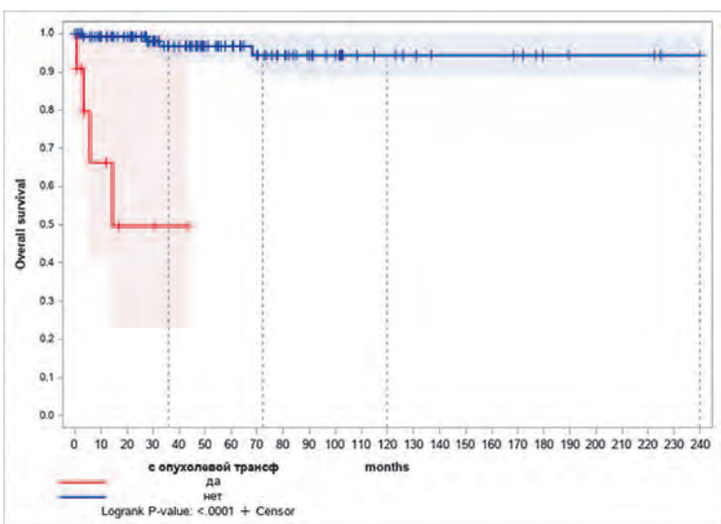


Рис. 1. 3-летняя ОВ больных НЛХЛП с опухолевой трансформацией и без опухолевой трансформации в общей группе

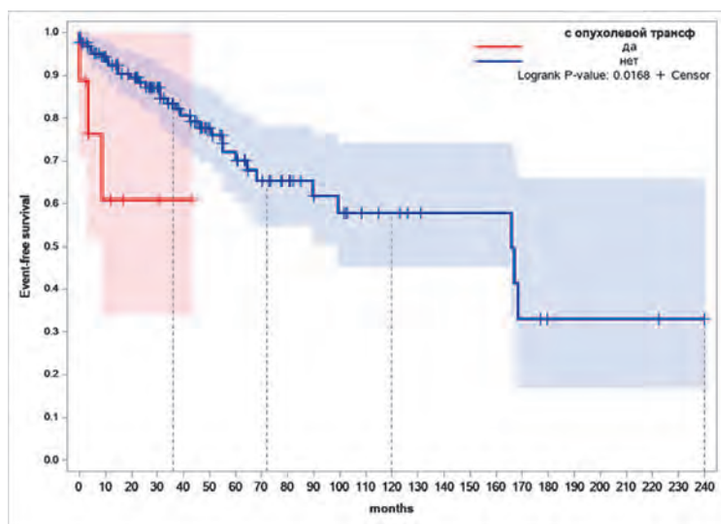


Рис. 2. 3-летняя БСВ больных НЛХЛП с опухолевой трансформацией и без опухолевой трансформации в общей группе

Полная ремиссия (ПР) достигнута у 4/12 (у 3 пациентов после R-BEACOPP-14 и у 1 после NHLBFM90), прогрессирование заболевания (Прог) — у 7/12, частичная ремиссия — 1/12. Из пациентов с неудачей терапии 3/8 погибли от Прог на первой линии, остальным проведена терапия 2-й линии: у 2/5 достигнута ПР, одному выполнена алло-ТГСК; 1/5 пациентка погибла от Прог, у 2/5 — частичный ответ, продолжена терапия по месту жительства. Таким образом, при сроке наблюдения 4 года живы 8 больных. В общей группе больных с ОТ и без ОТ 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 50 и 97%, $p < 0{,}001$ (рис. 1); 3-летняя БСВ — 61 и 83%, $p = 0{,}01$ (рис. 2) соответственно. У больных НЛХЛП с ОТ значимо снижается 3-летняя ОВ до 50% в сравнении с группами больных без, с наличием и с преобладанием МФНП — 100, 100 и 68% соответственно ($p < 0{,}001$) (рис. 3). 3-летняя БСВ составляет 61%, в сравнении с группами больных без, с наличием и с преобладанием МФНП — 94, 88 и 43% соответственно, $p = 0{,}006$ (рис. 4).

Заключение. ОТ в ДБККЛ верифицирована у 8% больных НЛХЛП, ассоциирована с наличием диффузного опухолевого роста и наличием МФНП, является неблагоприятным фактором прогноза — полный ответ на стандартную терапию первой линии составляет 30%, при этом общая 3-летняя выживаемость не превышает 50%. Необходима интенсификация терапии в первой линии в данной группе больных.

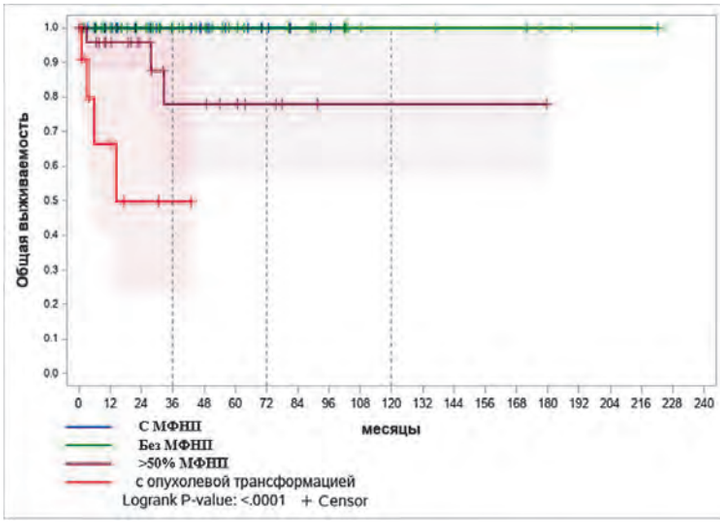


Рис. 3. 3-летняя ОВ больных НЛХЛП с опухолевой трансформацией в сравнении с группами больных без, с наличием и с преобладанием МФНП

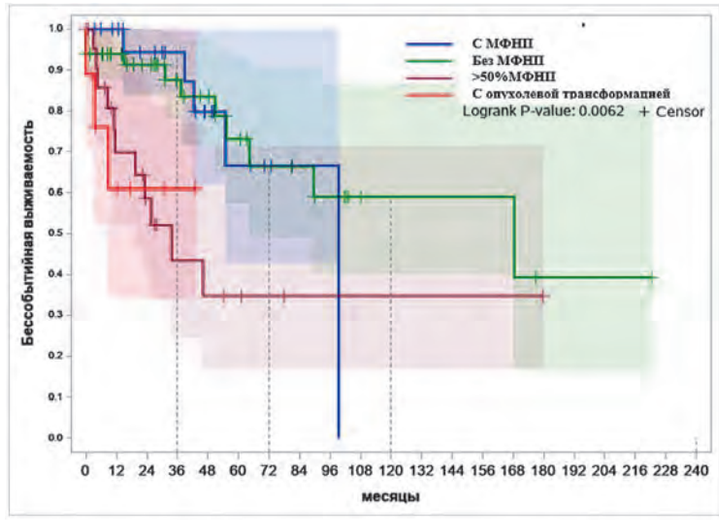


Рис. 4. 3-летняя БСВ больных с НЛХЛП с опухолевой трансформацией в сравнении с группами больных без, с наличием и с преобладанием МФНП

Дюкова Ю.В.[1], Лапин В.А.[1], Иевлева А.А.[2], Габеева Н.Г.[2], Звонков Е.Е.[2,3]

ЕСТЬ ЛИ ЖИЗНЬ ПОСЛЕ CAR-T?

[1]ГБУЗ ЯО «ОКБ»; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. CAR-T в современном мире является одним из наиболее перспективных методов терапии рефрактерной/рецидивирующей (R/R) В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Однако, основываясь на результатах современных исследований (ZUMA-1, JULIET), частота общего ответа варьирует в диапазоне 52–85%, что требует решения вопроса о выборе терапии при развитии рецидива.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай достижения ремиссии у пациента с рецидивирующей формой DHL (double-hit lymphoma) после CAR-T.

Материалы и методы. Весной 2025 года больной А., 25 лет, обратился с жалобами на увеличение миндалины и лимфатических узлов шеи справа. Морфологическая картина среза миндалины, с учетом ИГХ-исследования, характеризовала субстрат В-клеточной опухоли с диффузным и фолликулярным ростом. В связи с выраженными участками некробиоза уровень Ki-67 не превышал 50%. Методом FISH были выявлены транслокации MYC/8q24 и BCL6/3q27, при молекулярно-генетическом исследовании мутации в гене *TP53* не обнаружены. Таким образом, был установлен диагноз: В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (double-hit: c-MYC/BCL6), non-GCB-тип. Учитывая молодой возраст, наличие неблагоприятных факторов прогноза, принято решение о проведении терапии по программе «R-mNHL-BFM-90». После проведения 2 блоков (A, B) отмечался обратный рост лимфатических узлов, в связи с чем была начата монотерапия биспецифическим моноклональным антителом (глофитамаб). Однако уже после 2-го введения появились признаки прогрессии. В связи с резистентностью к проводимой терапии пациент был включен в исследовательский протокол «HemC101-01-01», проводившийся на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В сентябре 2025 г. было выполнено введение 0,44 млн CAR$^+$кл/кг. На +8-й день был установлен ICANS 1-й степени (эпизод потери сознания с развитием генерализованного судорожного синдрома), который был успешно купирован применением противосудорожных препаратов. Однако спустя 2 недели после процедуры был отмечен рост опухолевой массы, по данным ПЭТ-КТ была выявлена прогрессия — Deauville 5 баллов, в связи с чем пациент исключен из протокола.

Результаты и обсуждение. Основываясь на данных мировой практики, было принято решение начать комбинированную противорецидивную терапию, включающую применение моноклональных антител CD20 (обинутузумаб), иммуномодулятора (помалидомид), ингибитора контрольных точек (ниволумаб), ингибитора тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниб), ингибитора BCL2 (венетоклакс). Во время 2-го курса было отмечено развитие гематологической токсичности (агранулоцитоз (лейкоциты до $1{,}35\times10^9$/л в течение нескольких дней), в связи с чем терапия венетоклаксом на этот период прекращалась. В настоящий момент достигнута ремиссия заболевания (проведено 2 курса терапии), которая основана на нормализации размеров лимфатических узлов шеи, сокращении размеров миндалины до нормы, а также подтверждена контрольным ПЭТ-КТ-исследованием — 2 балла по шкале Deauville.

Заключение. Отсутствие эффекта от нескольких линий терапии, включая CAR-T-клеточную, является крайне неблагоприятным прогнозом. Однако применение многокомпонентной терапии с различными точками приложения позволило достичь ремиссии у пациента с рефрактерной В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности.

Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г., Ковригина А.М.

ИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ: ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Интестинальные Т-клеточные лимфомы (ИТКЛ) — редкие, агрессивные неходжкинские лимфомы желудочно-кишечного тракта, характеризующиеся крайне неблагоприятным прогнозом. В современной классификации ВОЗ-2022 выделяют два самостоятельных варианта: Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ТЛАЭ), и мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (МЭИТЛ). Несмотря на то что обе формы ИТКЛ объединяет схожая клиническая картина, частые хирургические вмешательства, высокая летальность в ранние сроки, эти варианты существенно отличаются по молекулярным механизмам опухолевой трансформации, морфологическим и иммунофенотипическим признакам.

Цель работы. Описание двух клинических наблюдений с разными вариантами ИТКЛ.

Материалы и методы. Представлены два клинических случая пациентов с ИТКЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Клиническое наблюдение № 1, мужчина 60 лет.

Дебют заболевания в январе 2025 года с развития острой тонкокишечной непроходимости, потребовавшей экстренной резекции подвздошной кишки. При пересмотре в ФГБУ «НМИЦ гематологии» морфологическая картина и ИГХ-профиль соответствовали МЭИТЛ. По данным ПЭТ/КТ было установлено поражение подвздошной кишки, брыжеечных лимфоузлов и легких, костный мозг и ЦНС не были вовлечены. Мутаций *STAT3/STAT5B, TP53, RAS* и транслокации MYC не были выявлены. В результате 4 курсов высокодозной химиотерапии по блоковой программе (ЛБМ-04) достигнута ремиссия заболевания. С целью консолидации ремиссии заболевания была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (кондиционирование LEAM, 6×10^6/кг $CD34^+$). Срок наблюдения составляет 9 месяцев.

Клиническое наблюдение № 2, женщина 58 лет.

Дебют заболевания в июне 2024 года с развития абдоминального болевого синдрома и кишечной непроходимости. После выполненной резекции тонкой кишки гистологическая картина была интерпретирована как узловая реактивная псевдоопухоль тонкой кишки с ишемическим повреждением. В ноябре 2024 г. была серологически подтверждена целиакия. Окончательный диагноз ТЛАЭ был установлен в мае 2025 года. Заболевание характеризовалось резистентностью к последовательно проводимой терапии, включающей режим BV-CHEP и блоковую высокодозную химиотерапию с брентуксимабом ведотином, с сохранением опухолевого субстрата по данным ПЭТ/КТ и морфологического исследования после повторной резекции кишки. Молекулярно-генетическое тестирование выявило мутацию в SH2-домене гена *STAT3*. Попытка таргетной терапии ингибитором JAK1/2 руксолитинибом с леналидомидом привела к быстрому прогрессированию, что определило крайне неблагоприятный прогноз. В качестве терапии спасения пациентке инициировано лечение анти-CD7 CAR-T-клетками.

Заключение. Оба наблюдения иллюстрируют спектр ИТКЛ — от ТЛАЭ с *STAT3*-мутацией, с локальным поражением (стадия IE) и рефрактерным течением, до МЭИТЛ IV стадии без *STAT3/TP53*-мутаций, демонстрирующей высокую чувствительность к интенсивной блоковой химиотерапии. Представленные клинические примеры подчеркивают значимость ранней и точной морфологической и молекулярной верификации подтипа ИТКЛ и обосновывают поиск новых терапевтических подходов для улучшения ответа на терапию.

Зубарев А.Е.[1], Лучкин А.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Абрамова А.В.[1], Февралева И.С.[1], Судариков А.Б.[1], Михайлова Е.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ПАРВОВИРУСНОЙ B19-ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ДРУГИМИ СИНДРОМАМИ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Введение. Сложившиеся ранее представления о преимущественной ассоциации хронической парвовирусной B19 (ПВ B19) инфекции с парциальной красноклеточной аплазией (ПККА) у иммунокомпрометированных лиц в настоящее время пересматриваются. У гематологических больных ПВ B19-инфекция может проявляться подавлением и других ростков кроветворения вследствие развития гипо/аплазии костного мозга. Более того, не всегда ясна причинно-следственная связь между приобретенной костномозговой недостаточностью (КМН) и ПВ B19-инфекцией.

Таблица. Характеристика группы больных с диагностированной ПВ B19-инфекцией на фоне костномозговой недостаточности

ПВ B19 инфекция у больных с костномозговой недостаточности (n=19)	
Всего, n	19
Апластическая анемия, n (%)	12 (63%)
Парциальная красноклеточная аплазия, n (%)	4 (21%)
Гипопластический вариант МДС, n (%)	3 (16%)
Пол (м/ж), n	м-7; ж-12
Цитопенический синдром до начала терапии:	19 (100%)
Пангитопения, n (%)	12 (63%)
Анемия, n (%) Медиана, г/л (min-max)	19 (100%) 82 (59-108)
Тромбоцитопения, n (%) Медиана, 10^9/л (min-max)	13 (76%) 34 (5-271)
Нейтропения, n (%) Медиана, 10^9/л (min-max)	14 (74%) 1,1 (0,3-4,1)
Терапия ВВИГ проведена, n (%)	14 (74 %)
Ответ на лечение через месяц после ВВИГ, n (%):	**9 (64%)**
Гематологическое улучшение, n *(Hb>80 г/л, PLT>20x10⁹/л, NEUT>1,0x10⁹/л)*	3
Ремиссия, n *(Hb>100 г/л, PLT>80x10⁹/л, NEUT>1,5x10⁹/л)*	4
Парциальный ответ, n *(NEUT>1,0x10⁹/л)*	2
Элиминация ПВ B19 после первого курса ВВИГ, n (%)	5/14 (36%)

Hb — гемоглобин, PLT — тромбоциты, NEUT — нейтрофилы

Цель работы. Провести анализ случаев диагностированной ПВ B19-инфекции у больных с приобретенной апластической анемией (АА) и другими КМН, а также оценить эффективность терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ).

Материалы и методы. Был проанализирован 31 случай выявленной хронической ПВ B19-инфекции у гематологических больных, большинство из которых (61%) составляли заболевания, протекающие с КМН: приобретенная АА (n = 12), ПККА (n = 4), гипопластические варианты МДС (n = 3). Одна больная ранее получала комбинированную иммуносупрессивную терапию (ИСТ), а у двоих больных вирусная инфекция диагностирована после выполненной алло-ТГСК. Помимо этого, ПВ B19-инфекция выявлялась у больных гемобластозами (острые лейкозы, неходжкинские лимфомы) (n = 6), неясными (n = 4) и иммунными (n = 2) цитопениями. ПВ B19 определялся методом ПЦР в клетках крови или костного мозга (КМ). Важно, что в 36% случаев ДНК ПВ B19 была выявлена в КМ, но не в крови. Терапия ВВИГ проводилась в дозе 0,4 г/кг, а оценка эффекта выполнена спустя 1 месяц после введения.

Результаты и обсуждение. Из 19 больных с ПВ B19-инфекцией и синдромами КМН устойчивая анемия была зарегистрирована в 100% (n = 19). Ретикулоцитопения наблюдалась у 58% (10/17) обследованных. Тромбоцитопения выявлена в 76% (n = 13), а нейтропения — в 74% (n = 14). У 63% (n = 12) больных определялась панцитопения. Классическая гистологическая картина ПККА зарегистрирована в 21% (n = 4), а у остальных — подавление всех ростков кроветворения. Терапия ВВИГ была инициирована 14 больным. Гематологическое улучшение с трансфузионной независимостью было достигнуто у 3, а ремиссия — у 4 больных (общий ответ составил 50%). Также у 2 больных был получен парциальный ответ по нейтрофилам. У большинства (9/14) больных сохранялась репликация ПВ B19, что в последующем потребовало повторных введений ВВИГ. Таким образом, была показана возможность восстановления нормального гемопоэза на фоне подавления вирусной активности.

Заключение. Отсутствие классических клинико-лабораторных проявлений ПВ B19-инфекции показывает сложность ее диагностики у гематологических больных с депрессиями кроветворения. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли ПВ B19 в усугублении цитопенического синдрома у больных с синдромами КМН. Терапия ВВИГ позволяет сократить сроки достижения гематологического ответа по сравнению с проведением только ИСТ. На фоне введения ВВИГ ответ развивался существенно быстрее, тогда как медиана времени ответа при применении только ИСТ составляет 3–6 месяцев.

Йовдий А.В., Смольникова М.В., Маслова А.А., Шерстнев Ф.С., Горбачевская Е.В.

СЛОЖНЫЕ СЛУЧАИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. На современном этапе развития лабораторной медицины иммуногематологические тесты на основе метода колоночной гемагглютинации могут выявлять двойную популяцию эритроцитов как после трансфузий, так и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, ослабление или отсутствие реакции с моноклональными антителами и тест-эритроцитами, наличие нехарактерной агглютинации эритроцитов, несоответствие прямой и обратной реакций при определении группы крови АВО. В данных случаях серологические методы диагностики не позволяют однозначно интерпретировать результат типирования антигенов эритроцитов, что затрудняет выбор компонентов крови для трансфузий.

Цель работы. Анализ сложных случаев определения антигенов эритроцитов у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В исследование включен 2951 пациент, впервые поступивший в клинику ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» в 2017–2024 гг. с заболеванием системы крови. Типирование антигенов систем АВО, Rh, Kell проведено методом гемагглютинации в геле с использованием оборудования и реактивов компании BioRad (США).

Результаты и обсуждение. Интерпретация результатов типирования клинически значимых антигенов эритроцитов систем АВО, Rh, Kell была затруднена в 11,6% случаев определения групп крови. У 8,5% пациентов наблюдалась двойная популяция по антигенам системы Rh. Химеризм по антигенам системы АВО выявлен в 1,5% случаев. В 1,7% случаев обнаружено несоответствие прямого и обратного методов определения группы крови АВО. Отсутствие характерных групповых антител (анти-А или/и анти-В) выявлено в 0,9% случаев, наличие «неожиданных» групповых антител наблюдалось в 0,8% случаев. Среди пациентов без характерных анти-А, анти-В антител дефицит синтеза установлен у 0,8% пациентов, потеря экспрессии антигена — у 0,1%. Наличие «неожиданных» групповых антител чаще всего обусловлено неспецифической агглютинацией эритроцитов на фоне высокого содержания белков 0,3%. В 0,3% случаев нехарактерная агглютинация тест-эритроцитов с антигенами А1 и В была вызвана наличием у пациентов аллоантител. В 0,2% случаев «неожиданные» групповые антитела были обусловлены антиэритроцитарными аутоантителами. Слабоположительный/парциальный антиген Rh D выявлен у 0,6% пациентов. У 0,1% больных группу крови интерпретировать не удалось, что объясняется положительным аутоконтролем в лабораторных тестах на фоне содержания в крови антиэритроцитарных аутоантител.

Заключение. У онкогематологических больных в 11,6% случаев наблюдались проблемы интерпретации результатов типирования антигенов эритроцитов. Для однозначного установления антигенного состава эритроцитов пациентов могут быть применены молекулярные методы диагностики. В случае невозможности выполнить генотипирование выбор компонентов крови для трансфузий данным пациентам должен профилактировать развитие аллоиммунизации к неустановленным антигенам эритроцитов и обратный гемолиза антителами анти-А, анти-В, содержащимися в трансфузионной среде.

Казакова А.Н., Зеркаленкова Е.А., Лагойко С.Н., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ С t(12;21) У 5 ПАР БЛИЗНЕЦОВ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ ИМ. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Конкордантность развития острого лимфобластного лейкоза из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ) у монозиготных близнецов с транслокацией t(12;21)(p11;q22) позволяет предположить пренатальное происхождении ключевого генетического события — формирование химерного гена ETV6::RUNX1.Различие возраста дебюта ВП-ОЛЛ в каждой паре объясняется накоплением вторичных генетических событий в постнатальный период. Дополнительные генетические аномалии у близнецов могут быть как идентичными, так и различаться. Представлена клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая характеристика 5 пар близнецов с ВП-ОЛЛ с t(12;21)(p11;q22).

Цель работы. Представить клинико-лабораторные и молекулярно-генетические характеристики острых лимфобластных лейкозов из В-клеточных предшественников с t(12;21)(p11;q22) 5 пар близнецов.

Материалы и методы. Проанализировано 10 образцов костного мозга 5 пар близнецов в дебюте ВП-ОЛЛ методом стандартного кариотипирования (G-banding), методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с зондом фирмы Kreatech Dual Fusion t(12;21). 9 пациентов включены в кооперативное исследование «Москва—Берлин 2015».

Результаты и обсуждение. В проанализированной выборке из 10 образцов костного мозга 5 пар близнецов с дебютом ВП-ОЛЛ установлены следующие клинико-лабораторные данные: 2 пары мальчиков, 3 пары девочек; медиана возраста дебюта составила 3,6 года, возрастной диапазон: 1,68–8,58 года, разница сроков дебюта ОЛЛ составила от 1 месяца до 64 месяцев; все пациенты имели В2-иммуновариант; в группе промежуточного риска-3, в группе стандартного риска — 6 пациентов, в 1 случае данные недоступны; различия по группам риска были в трех парах. Дополнительные

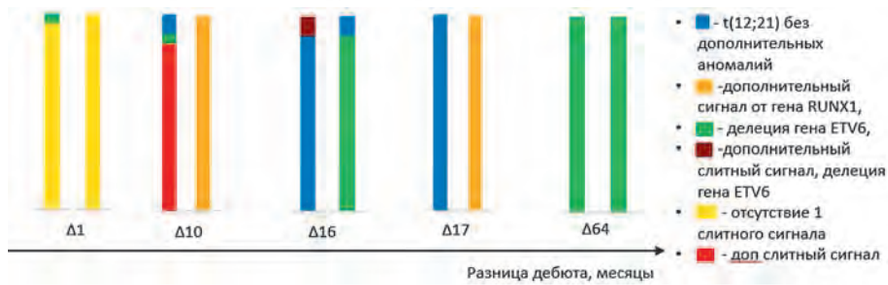


Рис. Распределение FISH-клонов у 5 пар близнецов

Таблица. Клинико-лабораторные характеристики 5 пар близнецов с ВП-ОЛЛ с t(12;21)

№ пары близнецов	Близнец	Распределение FISH сигналов	Возраст дебюта ОЛ (г)	FISH-клон (идентичность)	Разница дебюта (мес)	Группа риска
1	1	2Y1R1G (к,100%)	4	различный	17	SR
	2	2Y1R2G(доп 21,100%)	5,5	различный	17	SR
2	1	2Y0R1G (дел(12р),100%)	3,3	идентичный	64	ImR
	2	2Y0R1G (дел(12р),100%)	8,5	идентичный	64	SR
3	1	3Y1R1G(плюс дер, 85%) 2Y0R1G (дел(12р), 5%), 2Y1R1G(к, 10%)	3,6	различный	10	нет данных
	2	2Y1R2G (доп 21, 100%)	4,4	различный	10	SR
4	1	1Y1R2G (отс дер(95%), 1Y0R2G (дел12р, 5%)	4,15	основной клон идентичный	1	ImR
	2	1Y1R2G (отс дер(100%)	4,2	основной клон идентичный	1	SR
5	1	2Y1R1G(к, 90%), 3Y0R1G(допдер,дел(12р),10%)	4	основной клон различный	16	ImR
	2	2Y0R1G (дел(12р), 90%) 2Y1R1G(к,10%)	2,1	основной клон различный	16	SR

SR (standard risk group)-стандартная группа риска, ImR(intermediate risk group)-промежуточная группа риска.

Распределение FISH-сигналов: к- классический паттерн t(12;21) без дополнительных аномалий, доп 21-дополнительный сигнал от гена RUNX1, дел 12р- делеция гена ETV6, плюс дер-дополнительный слитный сигнал, отс дер-отсутствие 1 слитного сигнала.

аномалии, выявляемые методом FISH, были идентичными у 1 пары, частично идентичными — у 2 пар (совпадение по определенным FISH-клонам), различными — у 2 пар. При анализе методом FISH дополнительных аномалий у пары с минимальным различием в сроках дебюта ОЛЛ в 1 месяц основной клон был идентичным, но у одного из близнецов присутствовало еще один дополнительный субклон, у пары близнецов с максимальной разницей в дебюте ОЛЛ в 64 месяца клоны были идентичными.

Заключение. Транслокация t(12;21)(p11;q22) является пренатальным событием, что подтверждается развитием ВП-ОЛЛ у монозиготных близнецов. Для манифестации ВП-ОЛЛ необходимы дополнительные генетические события. Определяемые методом FISH дополнительные аберрации отличались у 3 пар близнецов, разница в сроках развития ОЛЛ не коррелировала с идентичностью дополнительных аномалий, что свидетельствует об их вторичном происхождении постнатально. Клинико-лабораторные характеристики ВП-ОЛЛ у близнецов с t(12;21) значимо не отличаются от группы спорадических ВП-ОЛЛ с t(12;21).

Калашникова Д.В.[1], Мордык А.В.[2], Кириллова Е.Г.[1], Пузырева Л.В.[2]

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИТОПЕНИЯМИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1]БУЗОО «Областная клиническая больница»; [2]ФГБОУ ВО «ОМГМУ» Минздрава России

Таблица. Факторы риска, влияющие на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями

Группы	1-я группа		2-я группа		χ^2	p	ОШ	ДИ
	n = 18		n = 12					
Стадия ВИЧ-инфекции	абс.	%	абс.	%				
3 стадия, n = 2	1	5,6	1	8,3	1,74	0,118	0,059	0,037–11,455
4А стадия, n = 5	3	16,7	2	16,7	1,032	0,063	0,125	0,052–2,680
4Б стадия, n = 13	8	44,4	5	41,7	4,927	0,004	0,8	0,256–4,905
4В стадия, n = 10	6	33,3	4	33,3	5,274	0,051	0,385	0,115–2,519
Получали АРВТ, n = 13	7	38,9	6	50	0,942	0,738	0,636	0,145–2,784
Не получали АРВТ, n = 17	11	61,1	6	50	5,851	0,046	1,571	0,359–6,876
Менее 200 кл/мкл, n = 22	13	72,2	9	75	10,052	0,002	2,6	0,164–4,580
Более 200 кл/мкл, n = 8	5	27,7	3	25	3,826	0,078	0,385	0,040–0,936
Менее 100000 копий/мл, n = 13	6	33,3	7	58,3	0,942	0,738	0,5	0,079–1,615
Более 100001 копий/мл, n = 17	12	66,7	5	41,7	18,372	0,001	2	0,619–12,664
Анемия и тромбоцитопения, n = 11	6	33,3	5	41,7	2,098	0,017	0,5	0,155–3,166
Анемия и лейкопения, n = 11	8	44,4	3	25	2,174	0,045	0,8	0,483–11,931
Панцитопения, n = 8	4	22,2	4	33,3	1,639	0,061	0,286	0,111–2,933
Клеточность костного мозга								
Гипоклеточный, n = 15	11	61,1	4	33,3	9,713	0,003	1,571	0,681–14,504
Нормоклеточный, n = 11	7	38,9	4	33,3	6,185	0,046	0,636	0,276–5,873
Гиперклеточный, n = 4	0	0	4	33,3	–	–	–	–
Эритроцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 19	11	61,1	8	66,7	4,502	0,063	1,571	0,170–3,626
Нормоклеточный, n = 8	5	27,7	3	25	3,826	0,078	0,385	0,218–6,097
Гиперклеточный, n = 3	2	11,1	1	8,3	0,827	0,796	0,125	0,111–17,094
Гранулоцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 11	10	55,6	1	8,3	14,649	0,001	1,25	1,452–130,245
Нормоклеточный, n = 16	6	33,3	10	83,3	1,84	0,239	0,5	0,016–0,609
Гиперклеточный, n = 3	2	11,1	1	8,3	0,827	0,796	0,125	0,111–17,094
Мегакариоцитарный росток								
Гипоклеточный, n = 16	11	61,1	5	41,7	7,92	0,002	1,571	0,497–9,745
Нормоклеточный, n = 14	7	38,9	7	58,3	2,048	0,072	0,636	0,103–2,014
Гиперклеточный, n = 0	0	0	0	0	0	0	–	–
Голоядерные клетки, n = 5	3	16,7	2	16,7	1,032	0,063	0,2	0,141–7,099
Дизэритропоэз, n = 4	2	11,1	2	16,7	0,749	0,265	0,125	0,076–5,172
Дизгранулопоэз, n = 5	4	22,2	1	8,3	4,048	0,005	0,333	0,354–38,030
Дизмегакариоцитопоэз, n = 2	1	5,6	1	8,3	1,74	0,118	0,059	0,037–11,455
Есть признаки диспоэза, n = 14	10	55,6	6	50	6,533	0,034	1,25	0,289–5,407

Введение. ВИЧ-инфекция и ее осложнения уже много лет являются одной из наиболее обсуждаемых проблем в мире. Прогрессирование ВИЧ-инфекции влияет на все клоны гемопоэтических клеток, приводя к целому ряду гематологических аномалий. Даже при отсутствии других патологических процессов морфология костного мозга не соответствует норме, часто имеют место анемия, нейтропения и тромбоцитопения.

Цель работы. Оценка факторов, влияющих на прогноз заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями.

Материалы и методы. Критериями для включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, диагноз ВИЧ-инфекции, наличие в гемограмме при поступлении в стационар цитопении (панцитопения или двухлинейная цитопения), выполненное во время госпитализации исследование уровня $CD4^+$-лимфоцитов и вирусной нагрузки. Всем пациентам были выполнены стернальные пункции с цитологическими исследованиями костного мозга. Статистические расчеты выполнялись с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 12.0. Анализ показателей описательной статистики, достоверность различий величин и признаков в группах определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (χ^2 — значение критерия, p — уровень значимости). Для оценки факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями рассчитывался показатель отношения шансов — ОШ, представленный в виде ОШ и ДИ 95%. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. С целью анализа факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией и цитопениями было выделено 2 группы пациентов. Первую составили 18 пациентов с неблагоприятным исходом (летальный исход), вторую (группу сравнения) — 12 пациентов с благоприятным исходом (выписаны из стационара). Было решено провести сравнение гендерных, возрастных данных, анамнеза, данных гемограмм и миелограмм в зависимости от исхода заболевания. Составлена таблица со всеми оцениваемыми факторами риска неблагоприятного исхода (таблица). Среди выявленных признаков наиболее значимым оказался уровень CD 4^+-клеток менее 200 кл/мкл (χ^2 =10,052, p = 0,002, ОШ = 2,600; 95% ДИ = 0,164 — 4,580). Такие признаки, как отсутствие АРВТ (χ^2 = 5,851, p = 0,046, ОШ = 1,571; 95% ДИ = 0,359–6,876), гипоклеточность костного мозга (χ^2 = 5,851, p = 0,003, ОШ = 1,571; 95% ДИ = 0,681–14,504), гипоклеточность мегакариоцитарного ростка (χ^2 = 7,920, p = 0,002, ОШ = 1,571; 95% ДИ = 0,497–9,745), имели равную значимость. Наличие признаков диспоэза в костном мозге (χ^2 = 6,533, p = 0,034, ОШ = 1,250;

95% ДИ = 0,289–5,407) и гипоклеточность гранулоцитарного ростка (χ^2 = 14,649, p = 0,001, ОШ = 1,250; 95% ДИ = 1,452–130,245) имели одинаковые значения отношения шансов и наименьшую значимость среди выявленных факторов риска.

Заключение. В результате проведенной оценки факторы риска неблагоприятного исхода выявлены среди анамнестических параметров (отсутствие АРВТ), среди показателей иммунограмм (уровень $CD4^+$-клеток менее 200 кл/ мкл), установлена значимость уровня копий РНК ВИЧ (вирусная нагрузка более 100001 копий/мл), показателей миелограмм (гипоклеточность костного мозга, угнетение гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличие признаков диспоэза в костном мозге).

Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Менделеева Л.П.

ИММУНОФЕНОТИП ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОМ AL-АМИЛОИДОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исследования иммунофенотипа плазматических клеток (ПК) при системном AL-амилоидозе (AL-A) немногочисленны и, как правило, выполнены на малых выборках пациентов с небольшим числом исследуемых маркеров.

Цель работы. Охарактеризовать иммунофенотип аберрантных ПК у пациентов с AL-A, в том числе в зависимости от величины опухолевого субстрата.

Материалы и методы. В исследование включено 135 пациентов с впервые диагностированным AL-A с медианой возраста 61(34–75) год. Пациенты были разделены на 3 группы:1-я группа (n = 93) — пациенты, у которых число ПК в КМ <10%; 2-я группа (n = 21) — пациенты с числом ПК >10%, но без признаков симптоматической ММ; 3-я группа (n = 21) — пациенты с числом ПК >10% и симптомокомплексом CRAB(AL-A в сочетании с ММ). Всем пациентам проведено клинико-лабораторное обследование, включая цитологическое, гистологическое, иммунохимическое исследование, а также 10-цветную проточную цитофлуориметрию костного мозга (КМ). Определяли следующие дифференцировочные маркеры: CD19, CD38, CD45, CD56 и CD138 — у 135 пациентов, CD27 — у 122, CD20 — у 101, CD319 — у 89, CD200 — у 71, CD269 (BCMA) — у 59. Терапию первой линии по программе VCd (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) проводили 102 пациентам, остальные пациенты получали другие режимы лечения.

Результаты и обсуждение. У 70% пациентов с AL-A число ПК в КМ по данным стандартного цитологического и гистологического исследований составило менее 10%, у остальных 30% — более 10%. Статистических различий в содержании ПК в КМ между пациентами 2-й и 3-й групп не выявлено: медиана 11% (0–22) и 17% (10–41) соответственно, p = 0,243. По данным проточной цитофлуориметрии также не получено статистических различий в относительном содержании аберрантных ПК между 2-й и 3-й группами (p = 0,243). Совпадений иммунофенотипа ПК по всем 10 исследуемым антигенам не выявлено ни в одном случае, т.е. у каждого пациента была своя уникальная комбинация CD. Наиболее частыми аберрантными признаками были утрата CD19 (96%) и CD45 (77%). Экспрессия CD56 и CD200 выявлена у 48% пациентов, CD27 — лишь у 63% пациентов. У 48% больных выявлена положительная, но «низкая» плотность экспрессии CD38. CD269 (BCMA) антиген был представлен на аберрантных ПК у 38 (64%) пациентов общей когорты. По плотности экспрессия характеризовалась как частичная, при этом положительная (в том числе яркая) экспрессия отсутствовала. Показана зависимость экспрессии CD269 от опухолевой массы: при числе ПК <10% экспрессия CD269 выявлена в 21 из 40 (52%) случаев, при числе ПК >10% — у 17 из 19 (90%) пациентов (p = 0,006). Экспрессия CD20 (частичная и положительная) была характерна для группы с меньшим опухолевым субстратом: при числе ПК <10% — у 30 из 67 (45%) пациентов, при ПК >10% — у 6 из 34 (21%) больных (p = 0,006). Наибольшая клиническая значимость выявлена для маркера CD27: при его отсутствии на ПК глубокий гематологический ответ на VCd достигнут в 87,5% случаев против 35% при его экспрессии.

Заключение. Иммунофенотип ПК при AL-A высокогетерогенен. Биологические характеристики ПК, в частности экспрессия CD20 и CD269 (BCMA), зависят от величины опухолевого субстрата. Экспрессия CD27 является потенциальным прогностическим маркером резистентности к терапии VCd, что может влиять на выбор тактики лечения.

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

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Перипротезная инфекция (ППИ) является актуальной клинической проблемой, составляя до 2,2% от всех первичных протезирований. Также в рамках исследования, проведенного в НМИЦ гематологии, установлено, что частота ППИ у пациентов с гемофилией составляет 3%. Это обуславливает клиническую значимость оценки факторов риска у пациентов с коагулопатиями для повышения результативности протезирования.

Цель работы. Установить наиболее значимые факторы риска ППИ для пациентов с гемофилией.

Материалы и методы. Был проведен событийный анализ эндопротезирований у 591 пациента с гемофилией в период с 2015 по 2024 год для оценки значимости различных факторов риска в дебюте ППИ.

Результаты и обсуждение. Был установлен единственный статистически значимый риск-фактор среди всех рассмотренных параметров — статус протеза. При первичном эндопротезировании риск ППИ был минимальным — до 0,8% к 12-му месяцу после операции и не увеличивался вплоть до 10-летнего периода наблюдения. Важно отметить, что интерпретация данных на отдаленных сроках требует крайней осторожности в связи с возрастающим значением других факторов. Напротив, в группе ревизионного эндопротезирования наблюдалась иная динамика: риск ППИ достигал 11,48% к концу первого года и 18,85% — к концу третьего года после операции. Значительное увеличение риска инфекционных осложнений при ревизионных операциях по сравнению с первичными определило основную цель дальнейшего исследования — анализ предикторов ППИ в группе пациентов после повторных вмешательств. Была проведена оценка ряда традиционных факторов риска, однако ни один из них не достиг порога статистической значимости. Предоперационная анемия: несмотря на ее признанный статус фактора риска, в исследуемой когорте значимой связи с развитием ППИ выявлено не было. Риск ППИ в группе с анемией достигал 16,67% к 12-му месяцу, в то время как в группе без анемии к 36-му месяцу он составлял 18,75%. Интраоперационная кровопотеря: хотя статистическая значимость не была достигнута, наблюдаемая тенденция соответствовала данным литературы: кровопотеря более 400 мл ассоциировалась с более высоким риском ППИ к 3-му году (21,04% против 14,29%). Возраст пациентов: стратификация на три группы не выявила значимого влияния возраста на риск ППИ. При этом наивысший риск к 3-му году наблюдался в группе пациентов старше 60 лет (25,00%). Тип коагулопатии: сравнение частоты ППИ при гемофилии А (ГА) и гемофилии В (ГВ) не показало статистически значимых различий, хотя была отмечена тенденция к более высокому риску в последней группе (28,89% к 1-му году против 17,75% к 3-му

году при ГА). Группа с ингибиторной формой ГА была слишком мала для проведения статистической оценки. Локализация эндопротеза: несмотря на то что риск ППИ при протезировании коленного сустава был числено выше, чем тазобедренного (13,20% против 7,14% к 1-му году), статистически значимой связи установить не удалось.

Заключение. В исследованной когорте пациентов с гемофилией, перенесших эндопротезирование, единственным статистически значимым фактором риска развития ППИ являлся факт ревизионного вмешательства. Ни один из изученных периоперационных параметров не продемонстрировал достоверного независимого влияния.

Королева Д.А.[1,2], Звонков Е.Е.[1,2], Щецова О.О.[1], Никулина Е.Е.[1], Судариков А.Б.[1], Воскресенская А.А.[3], Поздеева Н.А.[3], Смирнова А.Б.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПЕРВИЧНАЯ ИНТРАОКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Введение. Первичная интраокулярная лимфома (ПИОЛ) — это подтип лимфом иммунопривилегированных органов, характеризующийся поражением сетчатки, стекловидного тела или диска зрительного нерва. Современные подходы к терапии включают использование местного интравитреального введения метотрексата или системной химиотерапии (ХТ) на основе метотрексат-содержащих программ, аналогичным схемам для ПЛЦНС, с последующей консолидацией ауто-ТГСК. Однако, несмотря на интенсивность ХТ воздействия, прогноз для больных ПИОЛ остается крайне неблагоприятным, что требует разработки новых инновационных подходов к терапии.

Цель работы. Представить собственный опыт лечения больных первичной интраокулярной лимфомой.

Материалы и методы. С 2024 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было проведено лечение 2-м больным ПИОЛ в возрасте 75 и 66 лет. Диагноз ПИОЛ был заподозрен на основании данных

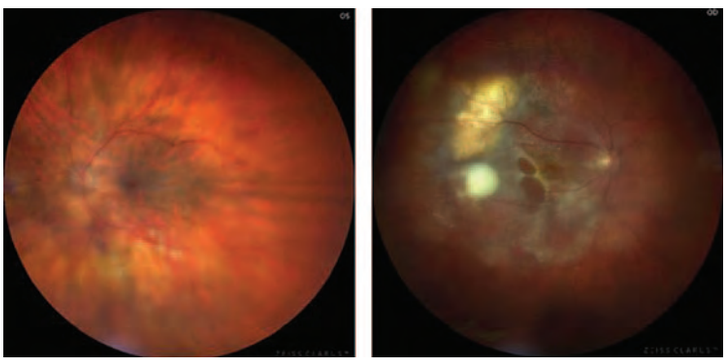


Рис. 1, 2. Данные фоторегистрации глазного дна

фоторегистрации глазного дна (рис. 1, 2). Окончательная верификация диагноза в обоих случаях была осуществлена на основании выявления мутации L265P в гене *MYD88* в пунктате жидкости стекловидного тела, с аллельной нагрузкой 6,6 и 4,2%. У одной из больных мутация L265P в гене *MYD88* была также выявлена в ликворе с аллельной нагрузкой 31%.

Результаты и обсуждение. В качестве индукционной терапии обеим больным проводилась ХТ по программе R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, винкристин, прокарбазин) с добавлением ибрутиниба в дозе 280 мг/сутки и леналидомида 25 мг/сутки в течение 10 дней каждого курса. На фоне проведенной терапии была достигнута клиническая ремиссия заболевания, отмечалось восстановление остроты зрения. С целью консолидации была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования по программе BBC (бусульфан, кармустин, циклофосфамид). Через 3 и 8 мес. после ауто-ТГСК у обеих больных отмечалось ухудшение зрения, появление «пелены» перед глазами. На основании проведенных инструментальных и повторных молекулярно-генетических исследований в обоих случаях был подтвержден рецидив заболевания. В настоящее время с противорецидивной целью проводится интравитреальная терапия метотрексатом.

Заключение. Несмотря на применение интенсивных программ ХТ с добавлением таргетных препаратов и ауто-ТГСК в миелоаблативном режиме кондиционирования, в обоих случаях было отмечено развитие ранних рецидивов заболевания. Таким образом, несмотря на возраст, для этой крайне неблагоприятной подгруппы больных рационально использование тиотепсодержащих программ консолидации. Кроме того, обоснованной опцией кажется интеграция моноклональных биспецифических антител в первую линию лечения и возможное рассмотрение вопроса о ранней консолидации CAR-T-клеточной терапией.

Королева Д.А.[1,2], Щецова О.О.[1], Рекстынь А.В.[1], Леденев Н.С.[1], Кхир-Бек А.М.[1], Ковригина А.М.[1], Судариков А.Б.[1], Яцык Г.А.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦНС, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

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

Введение. Общая распространенность первичных опухолей ЦНС у больных рассеянным склерозом (РС) составляет около 1,5%, среди них частота ПЛЦНС достигает 14%. Иммунодефицит, возникающий на фоне проводимой ИСТ РС, а также сопутствующая ему реактивация EBV являются факторами риска, увеличивающими риск развития ПЛЦНС. Оптимальной стратегией лечения этих больных является терапия, ориентированная на оба заболевания. Стандартом терапии больных ПЛЦНС является консолидация ауто-ТГСК, выполнение которой также демонстрирует многообещающие результаты в лечении РС. Кроме того, сегодня проводится активное изучение ингибиторов БТК (иБТК) для терапии аутоиммунных заболеваний, в том числе и при РС, применение которых является обоснованной опцией у больных ПЛЦНС. Однако данных, оценивающих эффективность такой комбинированной терапии, в настоящее время нет.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт применения индукционной ХТ в комбинации с иБТК с последующей консолидацией ауто-ТГСК в лечении больных с ПЛЦНС, развившихся на фоне РС.

Материалы и методы. В период с 2024 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проводилось лечение 2 больным ПЛЦНС в сочетании с РС.

Пациентка Н., 37 лет, диагноз РС был установлен в возрасте 22 лет, в течение 15 лет в связи с рецидивирующим характером течения заболевания проводилась последовательная смена ИСТ. В течение последних 7 лет проводилась терапия натализумабом с достижением стабилизации по РС. В 2023 году — развитие неврологической симптоматики, резкое снижение остроты зрения, эпизоды дезориентации. По данным МРТ головного мозга выявлено образование правой височной доли, в 2024 году — удаление опухоли — установление диагноза ДВККЛ ЦНС. Мутации в гене *MYD88* выявлено не было.

Пациентка Б., 40 лет, диагноз РС был верифицирован в 21 год, установлена рецидивирующая форма заболевания, в связи с чем проводилась смена ИСТ. В течение 10 лет на фоне терапии иммуномодуляторами сохранялась стабилизация РС. В 2025 году был зафиксирован эпизод пароксизмальной дизартрии и при проведении МРТ головного мозга было выявлено объемное образование в области мозжечка. Биопсия не проводилась. Была выполнена люмбальная

пункция и по данным ИФТ ликвора подтвержден диагноз ДВККЛ ЦНС. Мутации в гене *MYD88* выявлено не было.

Результаты и обсуждение. В обоих случаях была полностью отменена ИСТ, индукционная терапия проводилась по протоколу лечения ПЛЦНС по схеме R-MPV (ритуксимаб, метотрексат, винкристин, прокарбазин) с добавлением леналидомида и ибрутиниба. Была достигнута ПР заболевания и с целью консолидации была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования ТВС (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид). Сроки наблюдения +2 и +20 мес. после ауто-ТГСК, сохраняется ПР ПЛЦНС и стабилизация РС. Дальнейшая терапия РС не проводится.

Заключение. По результатам первых собственных данных была показана возможность одновременного достижения ремиссии двух тяжелых заболеваний ЦНС. Применение комбинации высокодозной ХТ, иБТК и ауто-ТГСК позволило не только достичь ПР ПЛЦНС, но и, вероятно, избежать необходимости дальнейшего проведения ИСТ РС. Для окончательных выводов, безусловно, требуются более длительные сроки наблюдения.

Котова Е.С.[1], Алешина О.А.[1], Чабаева Ю.А.[1], Исинова Г.А.[1], Соколов А.Н.[1], Васильева А.Н.[1], Лучкина В.К.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ BCR::ABL1-НЕГАТИВНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ. ДАННЫЕ РЕГИСТРА ОЛЛ-2016

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

Введение. Применение современных программ лечения взрослых пациентов с BCR::ABL1-негативными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) позволило значимо улучшить показатель общей выживаемости (ОВ) у этих пациентов с 24 до 67% в 1-й линии терапии.

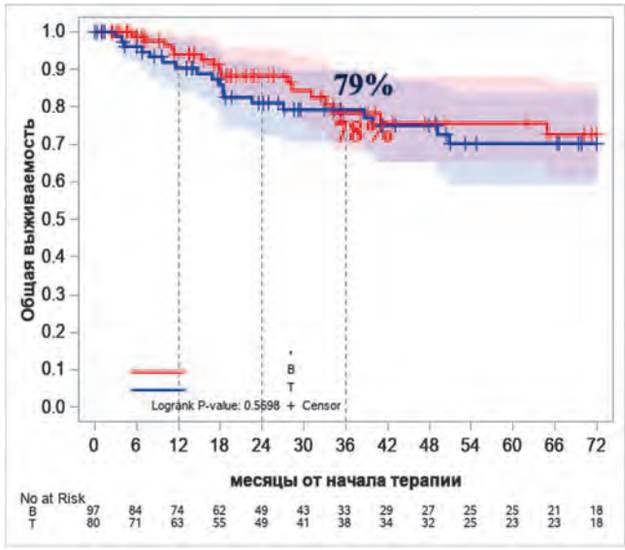


Рис. 1. Трехлетняя общая выживаемость у взрослых пациентов с *de novo* BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами и острыми Т-лимфобластными лейкозами, получающих лечение по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m

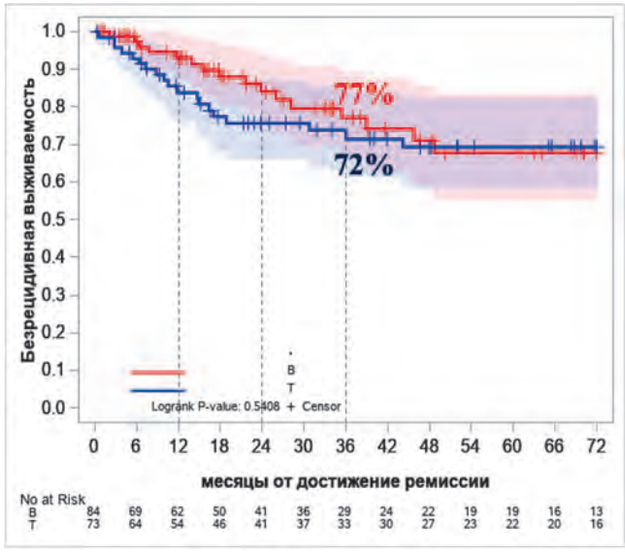


Рис. 2. Трехлетняя безрецидивная выживаемость у взрослых пациентов с *de novo* BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами и острыми Т-лимфобластными лейкозами, получающих лечение по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m

Однако рецидивы заболевания у этой группы пациентов диагностируют в 30–60% случаев. А результаты лечения 2-й и последующих линий терапии уже не оптимистичные и, по данным большинства исследовательских групп, не превышают 20% в течение 3 лет.

Цель работы. Оценить долгосрочные показатели выживаемости у взрослых пациентов с рецидивами BCR::ABL1-негативных ОЛЛ, которые в 1-й линии терапии получили лечение по программам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m.

Материалы и методы. В исследование было включено 177 пациентов с *de novo* ОЛЛ: 97 — с BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами (В-ОЛЛ) и 80 — с острыми Т-лимфобластными лейкозами (Т-ОЛЛ). Соотношение мужчин и женщин — 104 (59%) : 73 (41%). Медиана возраста — 29 (18–54) года. Всем пациентам проводили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с декабря 2016 по февраль 2022 г. по протоколу ОЛЛ-2016, а с марта 2022 года по сентябрь 2025 года — по ОЛЛ-2016m. В качестве противорецидивных программ лечения пациенты с В-ОЛЛ получили: блинатумомабам — 5, схемы с бортезомибом — 3, инотузубам озогамицин -1, анти-CD19 CAR-T — 2, нет данных у 4 пациентов; а пациенты с Т-ОЛЛ: схемы с неларабином — 5, гипометилирующие препараты с венетоклаксом — 5, нет данных у 5 пациентов. При достижении 2-й ремиссии алло-ТГСК была выполнена 7 пациентам с В-ОЛЛ и только 3 пациентам с Т-ОЛЛ.

Результаты и обсуждение. По завершении II фазы индукции по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m первично-рефрактерное течение заболевания было диагностировано у 20 (11%) пациентов: у 13 — с В-ОЛЛ и у 7 — с Т-ОЛЛ. В результате 1-й линии терапии у пациентов с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ трехлетняя ОВ составила 78 и 79% (p = 0,57),

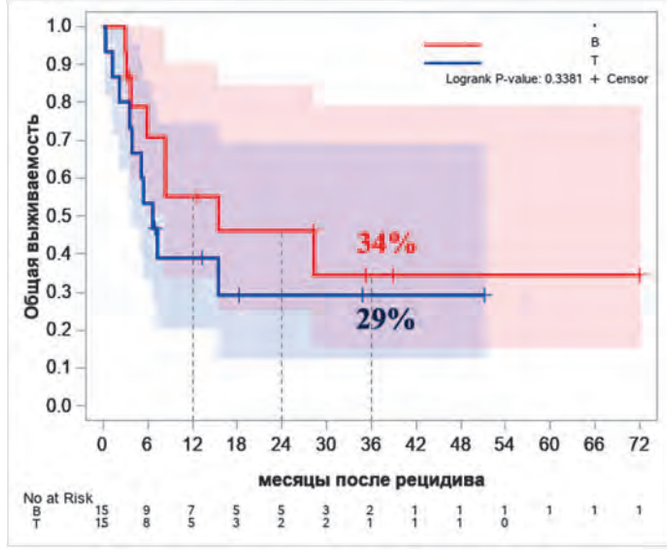


Рис. 3. Трехлетняя общая выживаемость у взрослых пациентов с рецидивами BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами и острыми Т-лимфобластным лейкозами, которые в 1-й линии терапии получили лечение по протоколам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m

а безрецидивная выживаемость — 77 и 72% (p = 0,54) соответственно (рис. 1, 2). Показатель 3-летней ОВ у пациентов с рецидивами В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ значимо не различался: 34 и 29% соответственно (p = 0,34) (рис. 3). У 15 (15%) пациентов с В-ОЛЛ развился рецидив заболевания: у 10 — костномозговой, у 3 — смешанный (у 2 — костномозговой и нейролейкемия и у 1 — вовлечение костного мозга и экстрамедуллярных очагов), у 2 — экстрамедуллярный. Рецидив заболевания был диагностирован у 15 (19%) пациентов с Т-ОЛЛ: у 8 — костномозговой, у 3 — смешанный (костномозговой и нейролейкемия), у 2 — экстрамедуллярный, у 2 — изолированная нейролейкемия. Показатели ОВ у пациентов с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ в зависимости от типа рецидива представлены на рис. 4, 5.

Заключение. Долгосрочные показатели выживаемости взрослых пациентов с BCR::ABL1-негативными ОЛЛ, получивших лечение по программам ОЛЛ-2016/ОЛЛ-2016m, сопоставимы с опубликованными данными зарубежных исследований. Эффективность стандартных противорецидивных программ лечения у этой небольшой группы пациентов остается неудовлетворительной. В связи с этим для пациентов с ОЛЛ актуальным является как дальнейшая модификация первой линии терапии, так и разработка новых противорецидивных программ лечения.

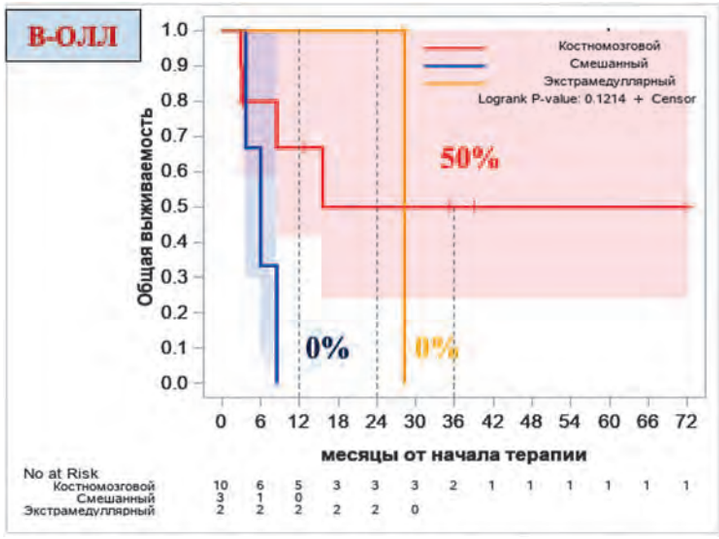


Рис. 4. Трехлетняя общая выживаемость у взрослых пациентов BCR::ABL1-негативными острыми В-лимфобластными лейкозами в зависимости от типа рецидива

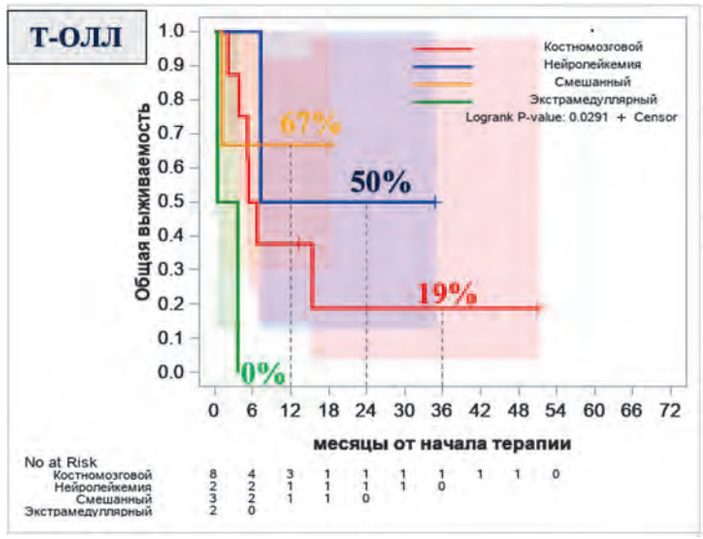


Рис. 5. Трехлетняя общая выживаемость у взрослых пациентов острыми Т-лимфобластными лейкозами в зависимости от типа рецидива

Кошкина У.Г., Шпирко В.О., Аракелян А.В., Рамазанова С.Ф., Семенова А.А., Тупицына Д.Н., Кичигина М.Ю., Земляков Н.О., Баранова О.Ю., Тумян Г.С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ. ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

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

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — редкий вариант В-клеточной опухоли (3–5% среди всех неходжкинских лимфом). Появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона (БТК) изменило терапевтический ландшафт при МКЛ, и это требует переосмысления предыдущих подходов к лечению данной сложной категории пациентов

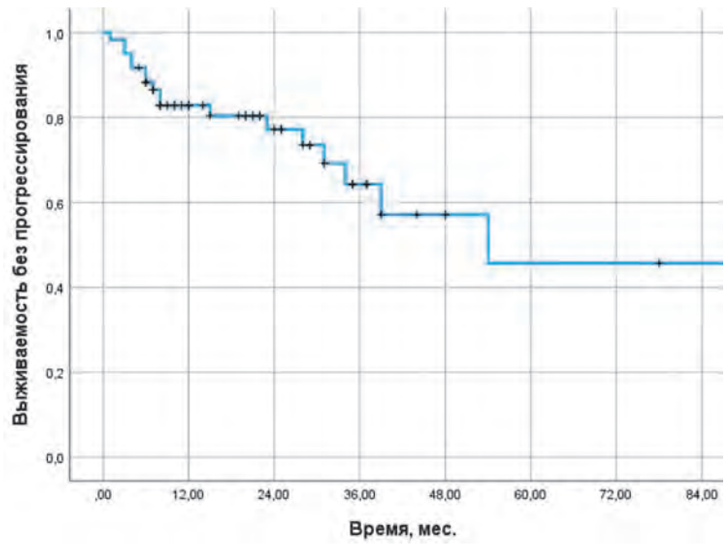


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, включенных в настоящее исследование (n = 60, медиана 54 месяца)

Цель работы. Оценить клинические особенности и эффективность противоопухолевой терапии пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов с МКЛ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2024 г. Медиана возраста составила 58 лет (37–79), преобладали мужчины — 63%. Согласно международному прогностическому индексу (MIPI) группу высокого риска составили 20 (33%), промежуточного — 22 (37%) пациента. Интенсивные режимы с включением высоких доз цитарабина применялись у 31 (52%) пациента, стандартные программы (R-CHOP, R-B, R-BAC) — у 29 (48%). Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) по завершении индукционного этапа выполнена у 18 (30%) больных, 36 (60%) проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом. Ингибиторы БТК в комбинации с базовой иммунохимиотерапией получили 11 (18%) пациентов МКЛ.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 36 месяцев 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе в целом составила 64% (медиана 54 мес.), 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 80% (медиана 84 мес.). Были определены несколько предикторных факторов, ассоциированных с отдаленными результатами лечения. Так, 3-летняя ВБП в группе больных с интенсифицированным лечением составила 73%, при стандартной терапии — 54% (p < 0,05). Консолидация ауто-ТГСК улучшает показатели выживаемости (3-летняя ВБП в группе с трансплантацией и без нее составила 76 и 56% соответственно, p = 0,05). Применение бендамустин-содержащих схем демонстрирует значительные преимущества в сравнении с R-CHOP у пожилых пациентов (3-летняя ВБП 64% против

25% соответственно, p = 0,05). И, наконец, важным предиктором эффективности лечения явилось проведение поддерживающей терапии ритуксимабом (3-летняя ВБП 86% против 33% в группе пациентов, оставленных просто под наблюдением, p = 0,001). Оценить общий вклад ингибиторов БТК затруднительно из-за небольшого числа пациентов и коротких сроков наблюдения.

Заключение. Интенсифицированная программа первой линии терапии с включением цитарабина в высоких дозах и консолидацией ауто-ТГСК достоверно улучшает отдаленные результаты лечения МКЛ. У пожилых пациентов наиболее эффективным является применение бендамустин-содержащих режимов. Обязательным компонентом программного лечения служит поддерживающая терапия ритуксимабом независимо от индукционного этапа. Полученные в настоящем исследовании результаты вполне сопоставимы с международными данными и отличаются высоким уровнем воспроизводимости в реальной клинической практике.

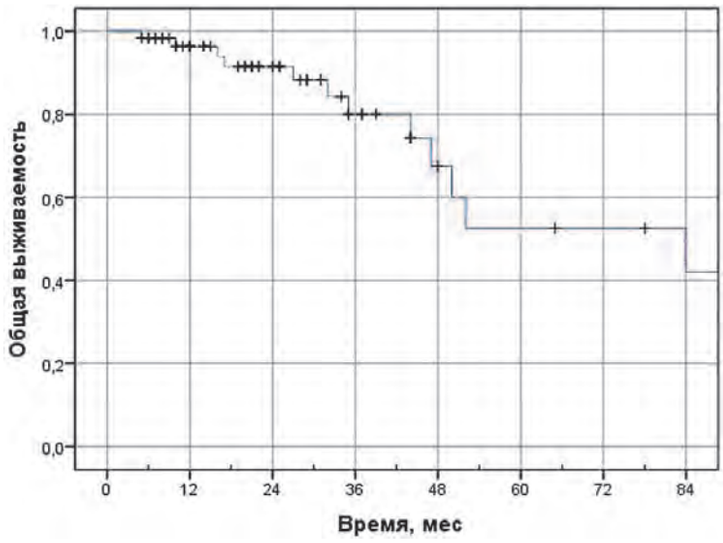


Рис. 2. Общая выживаемость в группе пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой, включенных в настоящее исследование (n = 60, медиана 84 мес.)

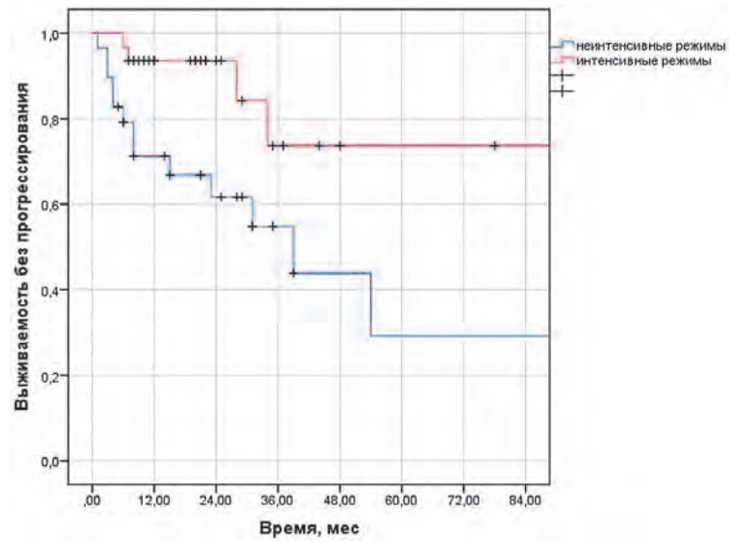


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в группах с интенсивной (n = 31) и стандартной (n = 29) иммунохимиотерапией

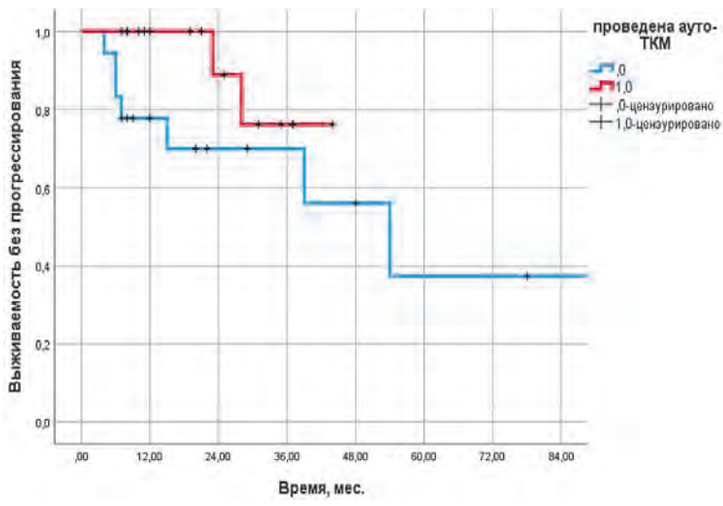


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в группах с ауто-ТГСК (n = 18) и без таковой (n = 18)

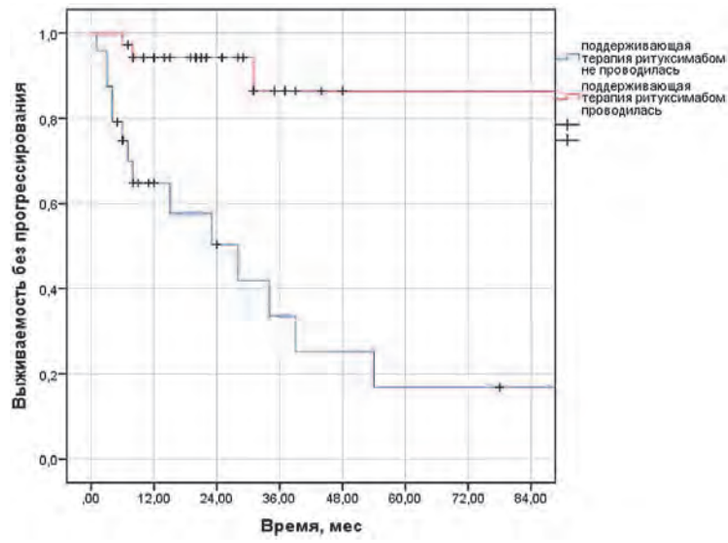


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с впервые диагностированной мантийноклеточной лимфомой в группах с поддерживающей терапией ритуксимабом (n = 36) и без таковой (n = 24)

Красильникова И.В.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Багова М.О.[1], Фастова Е.А.[1], Гительзон Е.С.[1], Марголин О.В.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Магомедова А.У.[1], Кравцова А.А.[1], Белкина Д.С.[1], Кравченко С.К.[1], Бабаева Ф.Э.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Махиня С.А.[1], Латышкевич О.А.[1], Макиева М.И.[3], Ахапкина Е.С.[3], Полушкина Е.С.[3]

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Несмотря на относительно редкую встречаемость, выявление лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) во время беременности представляет собой сложную социальную проблему, сопряженную со множеством рисков. В настоящее время возможности лечения таких пациенток значительно расширились. Однако ключевой проблемой остается дефицит комплексных данных, в особенности отдаленных, о состоянии здоровья как самих женщин, так и их детей.

Цель работы. Представить результаты терапии ЛПЗ у женщин с установленным диагнозом в период беременности.

Материалы и методы. В исследование включены 46 детей, рожденных от 44 женщин, проходивших лечение по поводу ЛПЗ (64% с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 36% с лимфомой Ходжкина (ЛХ)), из которых 81% химиотерапия (ХТ) проводилась во время беременности. В анализ включены 38 детей, чьим матерям во время

беременности была проведена ХТ, и 8 детей, чьим матерям проведение специфического лечения было отложено до родоразрешения.

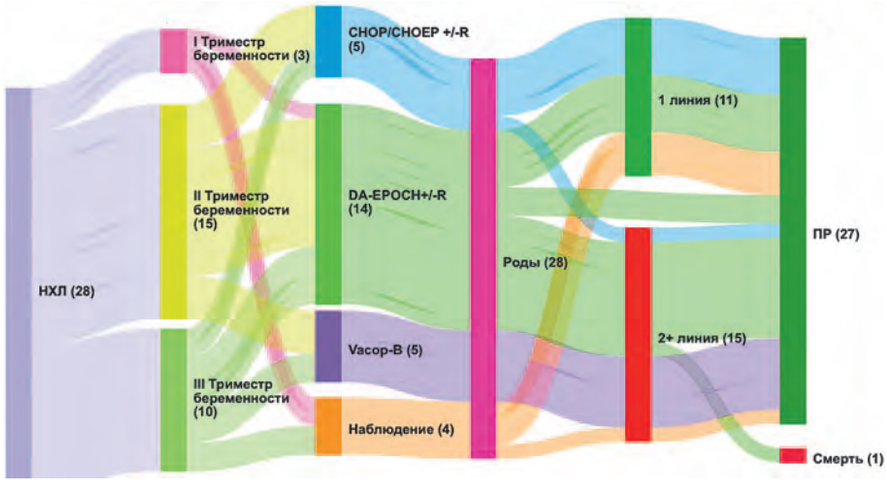


Рис. 1. Распределение женщин с неходжкинскими лимфомами по триместру установления диагноза и курсам проведенной ХТ (n = 28)

НХЛ — неходжкинские лимфомы; CHOP — винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, преднизолон; CHOEP — винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, преднизолон; — DA-EPOCH — этопозид, доксорубицин, винкристин, циклофосфамид, преднизолон; VACOP-B — этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицетин, преднизолон; R — ритуксимаб; ПР — полная ремиссия

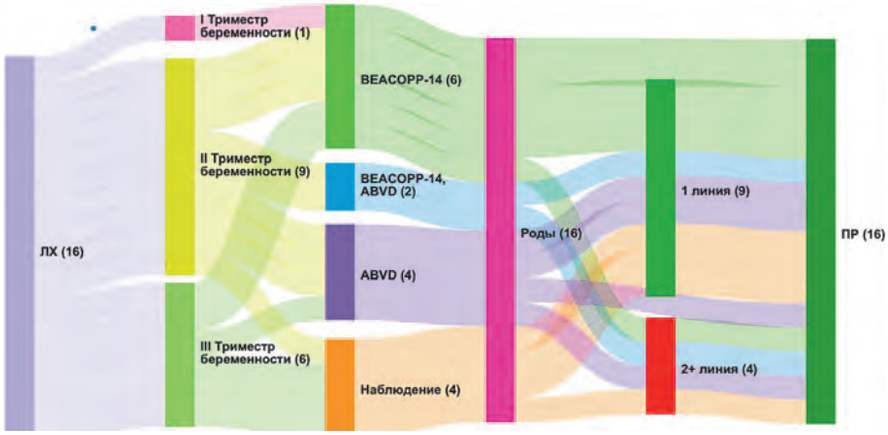


Рис. 2. Распределение женщин с лимфомой Ходжкина по триместру установления диагноза и курсам проведено ХТ (n = 16)

ЛХ — лимфома Ходжкина; BEACOPP-14 — блеомицетин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, викристин, дакарабазин, преднизолон, ABVD — доксорубицин, блеомицетин, винбластин, дакарбазин; ПР — полная ремиссия

Медиана срока беременности на момент начала терапии составила 24 недели (диапазон 12–34). Для проведения комплексного анализа отдаленных результатов лечения и оценки состояния здоровья пациенток и их детей был разработан опросник. Вопросы анкеты позволяют провести комплексную оценку органов и систем детей, а также онкофертильность женщин.

Результаты и обсуждение. Из 36 женщин, получивших ХТ во время беременности, начало терапии пришлось на 1-й триместр у 6% женщин (1 — НХЛ, 1 — ЛХ); 44% беременным терапия была начата во втором триместре и 53% — в третьем. Протоколы химиотерапевтического лечения, проведенного в период беременности, и результаты терапии, применявшейся пациенткам, представлены на рис. 1 и 2. Во время беременности общий ответ достигнут у 72% пациенток. Переход на 2-ю и более линию терапии после родоразрешения был необходим в 17 (47%) случаях. Одна женщина умерла в раннем послеродовом периоде от сепсиса и септического шока в прогрессии заболевания. Преждевременные роды были у 61% женщин. Медиана гестационного возраста детей при рождении составила 33 (диапазон 26–40) недели. Средняя масса тела при рождении составила 2350 (диапазон 490–4280) г, рост 46,1 (диапазон 29–59) см. У 40% новорожденных состояние при рождении оценивалось как тяжелое. Диапазон наблюдения за женщинами с установленным диагнозом лимфомы во время беременности и их детьми составил от 4 до 184 месяцев (Me = 60,6 мес.). Полная ремиссия сохраняется у 43 (98%) пациенток. При Me возраста 35 (диапазон 22–45) лет менструальный цикл сохранен у 30 (68%) женщин. Повторно стали матерями после завершения лечения 9 (20%) женщин. Анализ здоровья детей не выявил тяжелых отклонений. Отмечаются единичные случаи выявления пороков сердца (n = 2) и заболеваний ЦНС (n = 1), что сопоставимо с общей популяцией среди недоношенных детей. Заболеваемость ОРВИ соответствовала общепопуляционным показателям для соответствующего возраста.

Заключение. Несмотря на потенциальные риски, связанные с проведением ХТ во время беременности, результаты проведенного исследования указывают на благоприятные отдаленные исходы как для матерей, так и для их детей. Главная задача тактики ведения беременности — пролонгация до доношенного срока, что значительно улучшает перинатальные исходы.

Кривоносова Н.В., Кожемяко О.В.

ПРИОРИТЕТНАЯ ЗАГОТОВКА КРОВИ ОТ ПОВТОРНЫХ ДОНОРОВ КАК ФАКТОР ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОКОМПОНЕНТОВ

КГБУЗ «КСПК», г. Хабаровск

Введение. Высокая социальная значимость, значительная распространенность в РФ и преимущественно бессимптомное течение гемоконтактных вирусных инфекций (ГКВИ) (ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С) представляют большую эпидемическую опасность и предъявляют строгие требования к обеспечению инфекционной безопасности аллогенных гемотрансфузий.

Цель работы. Ретроспективный анализ состава донорского контингента по признаку первичный/повторный донор с оценкой динамики частоты выявления маркеров ГКВИ у первичных и повторных доноров крови г. Хабаровска за период 2022–2024 гг.

Материалы и методы. Тестирование на ГКВИ проводилось методами ИФА и ИХЛА на автоматических анализаторах «Лазурит» и Architect i1000 реагентами производства ЗАО «Вектор-Бест» и «Abbott» соответственно. Исследовано 72 123 образца крови 20 212 доноров, в том числе 8004 первичных донора.

Результаты и обсуждение. Современный алгоритм тестирования на наличие маркеров ГКВИ позволяет повысить безопасность производимых гемокомпонентов и сократить остаточный риск инфицирования для ВИЧ и вирусных гепатитов В и С, но обеспечить 100% безопасность компонентов крови только на основании данных лабораторных исследований по-прежнему невозможно. Это ведет к поиску альтернативных взаимодополняющих путей повышения инфекционной безопасности компонентов крови. Одно из направлений — приоритетная заготовка крови от повторных доноров. Как следует из табл. 1, наибольшее количество донаций состоялось в 2022 г. В последующие годы на фоне умеренного снижения общего количества донаций — на 5,2% в 2024 г. от показателей 2022 г. — наблюдается значительное снижение (на 32%) количества первичных доноров и сокращение на 12% общего числа доноров крови. Общая частота выявления маркеров ГКВИ за исследуемый период снизилась на 45%. Таким образом, прослеживается тенденция увеличения количества донаций крови повторными обследованными мотивированными донорами, регулярно посещавшими КСПК и проходившими обследование, что в числе прочих причин привело к снижению

количества выявленных маркеров ГКВИ. Динамика частоты выявления маркеров ГКВИ в образцах крови первичных и повторных доноров представлена в табл. 2. Из нее следует, что удельный вес положительных результатов скринингового исследования на маркеры ВИЧ снизился на 36%. При этом количество подтвержденных при арбитражном исследовании случаев сохранилось на уровне ~0,012% от общего числа донаций ежегодно. Частота выявления маркеров ВИЧ-инфекции у первичных доноров в 1,6–2,9 раза выше, чем у повторных. Количество положительных результатов при выявлении HBsAg у первичных доноров в 3,5–7,8 раза выше, чем у повторных доноров. Частота выявления суммарных антител к вирусу гепатита С в динамике снижалась и в 2024 г. составила 45% от показателя 2022 г., при этом у первичных доноров она в 8–12 раз выше, чем у повторных.

Таблица 1. Динамика количества донаций крови и компонентов, общего числа доноров и первичных доноров крови и компонентов. Частота выявления маркеров ГКИ в образцах крови первичных и повторных доноров за 2022–2024 гг.

Показатель	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Количество доноров, всего	11391	10607	10010
Количество первичных доноров	3257	2526	2221
% первичных доноров от общего числа доноров	28,6	23,8	22,2
Количество донаций крови и компонентов, всего	24741	23925	23457
% донаций крови, выполненных первичными донорами, от общего числа донаций	13,1	10,5	9,5
Выявлено маркеров ГКВИ в образцах крови доноров, абс.	114	86	63
% от общего числа донаций	0,46	0,36	0,27
Выявлено маркеров ГКВИ у первичных доноров, абс.	58	35	23
% от числа донаций первичных доноров	1,78	1,39	1,04
Выявлено маркеров ГКВИ у повторных доноров, абс.	56	51	39
% от числа донаций повторных доноров	0,67	0,63	0,5

Заключение. Частота выявления маркеров ГКВИ в образцах крови первичных доноров значительно выше, чем у повторных доноров. Поэтому тактика преимущественной заготовки компонентов крови от повторных регулярных доноров является приоритетной и обеспечивает дополнительную инфекционную безопасность гемотрансфузий.

Таблица 2. Частота выявления маркеров ГКВИ у доноров г. Хабаровска за 2022–2024 гг.

Показатель	2022 г.	2023 г.	2024 г.
Выявлено положительных результатов при скрининговом исследовании маркеров ВИЧ / подтверждено в иммуноблоте, абс.	34/3	28/3	21/3
% от общего числа донаций	0,14/0,012	0,12/0,012	0,09/0,013
Выявлено положительных результатов при скрининговом исследовании маркеров ВИЧ у первичных доноров / подтверждено в иммуноблоте, абс.	9/3	7/1	3/1
% от числа донаций первичных доноров	0,28/0,09	0,28/0,04	0,14/0,05
Выявлено положительных результатов при скрининговом исследовании маркеров ВИЧ, у повторных доноров / подтверждено в иммуноблоте, абс.	25	21/2	18/2
% от числа донаций повторных доноров	0,12	0,098/0,01	0,085/0,01
Выявлено HBsAg, абс.	11	14	11
% от общего числа донаций	0,04	0,06	0,05
Выявлено HBsAg у первичных доноров, абс.	6	6	3
% от числа донаций первичных доноров	0,18	0,24	0,14
Выявлено HBsAg у повторных доноров, абс.	5	8	8
% от числа донаций повторных доноров	0,023	0,037	0,04
Выявлено анти-ВГС суммарные антитела, абс.	69	44	31
% от общего числа донаций	0,28	0,18	0,13
Выявлено анти-ВГС суммарные антитела у первичных доноров, абс.	43	22	17
% от числа донаций первичных доноров	1,32	0,87	0,77
Выявлено, анти-ВГС суммарные антитела у повторных доноров, абс.	26	22	13
% от числа донаций повторных доноров	0,12	0,1	0,06

Кузьмина Е.А.[1], Челышева Е.Ю.[1], Бидерман Б.В.[1], Шухов О.А.[1], Степанова Е.А.[1], Величко А.Н.[1], Немченко И.С.[1], Быкова А.В.[1], Гурьянова М.А.[1], Кохно А.В.[1,4], Ломаиа Е.Г.[2], Морозова Е.В.[3], Власова Ю.Ю.[3], Судариков А.Б.[1], Туркина А.Г.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АСЦИМИНИБОМ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МИЕЛОИДНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [3]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [4]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Аллостерический ингибитор тирозинкиназ (ИТК) асциминиб эффективен и безопасен при применении у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе с неудачей терапии несколькими ИТК, а также мутацией T315I BCR::ABL1. Соматические мутации (СМ) генов могут ассоциироваться с резистентностью к терапии ИТК, однако их роль в эффективности терапии асциминибом мало изучена.

Цель работы. Определить спектр СМ генов в группе больных ХМЛ с резистентностью к терапии ИТК и оценить ассоциацию наличия этих мутаций с эффективностью терапии асциминибом.

Материалы и методы. Больные ХМЛ с неудачей терапии ≥2 ИТК или мутацией T315I BCR::ABL1 получали асциминиб в рамках программы управляемого доступа в 3 центрах России (n = 68). Для анализа СМ отобраны 20 пациентов, у которых была резистентность к предшествующей терапии и имелись биообразцы для исследования (таблица). Больные с мутацией T315I получали асциминиб в дозе 400 мг в день, больные без нее — 80 мг в день. Медиана наблюдения за больными составила 3,5 года (диапазон 0,8–5 лет). Для проведения высокопроизводительного секвенирования использовали образцы ДНК, полученные из крови больных на момент начала терапии асциминибом, и сформирована таргетная панель генов, ассоциированных с миелоидными неоплазиями (*ASXL1, DNMT3, FLT3, IDH1, IDH2, NPM1, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF2, KIT, WT1, CEBPA, ZRSR2, JAK2, GATA2*), + *ABL1*. Динамика мутантных клонов проанализирована

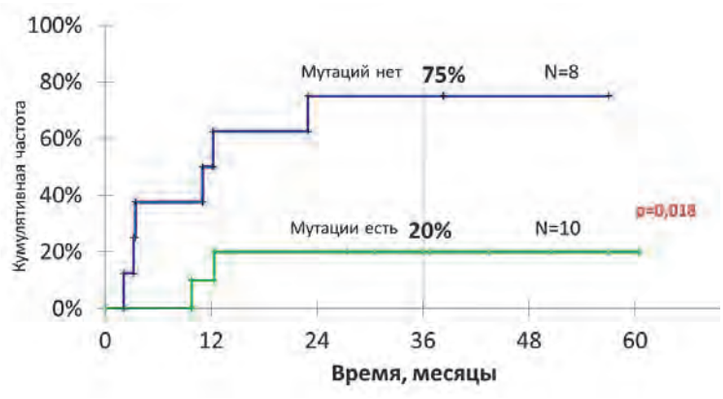


Рис. 1. Вероятность достижения полного цитогенетического ответа

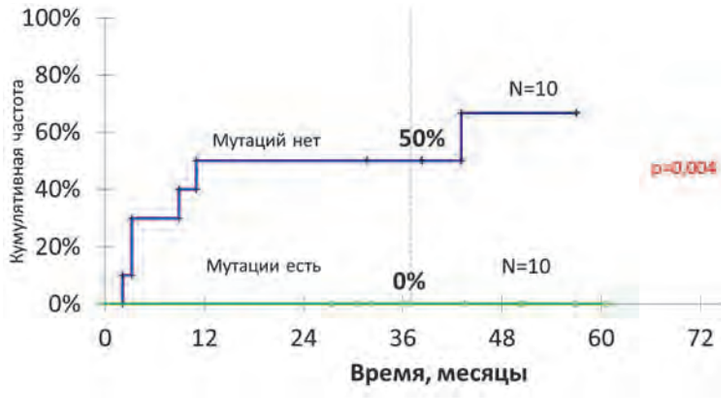


Рис. 2. Вероятность достижения большого молекулярного ответа

у 15/20 больных, у которых имелись образцы в дополнительной точке: *n* = 4 на момент диагностики, *n* = 6 на фоне терапии другими ИТК, *n* = 5 на фоне терапии асциминибом в течение >1 года.

Результаты и обсуждение. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) среди 68 больных составила 93%. Среди 20 больных, которым проведен мутационный анализ, СМ в генах, кроме *ABL1*, выявлены у 10/20 больных (50%). Мутации *ASXL1* имели 7 (35%) больных, *DNMT3A* — 4 (20%), *RUNX1, CEBPA, TET2* — по 1 больному (5%). Мутации *ABL1* выявлены у 8/20 (40%) больных. У 6/20 (30%) больных было более 1 мутации, наиболее часто сочетались мутации генов *ABL1* + *ASXL1* (*n* = 4; 20%). Больные с СМ и без них не различались по базовым характеристикам, кроме уровня BCR::ABL1 на момент начала терапии асциминибом: СМ чаще выявлялись у больных с уровнем BCR::ABL1>10% (p = 0,026). На фоне терапии ИТК отмечалась персистенция 12 мутаций у 7 больных, появление 10 мутаций у 3 больных и исчезновение мутаций у 2 больных. Вероятность достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответов была ниже у больных с СМ: 20% против 70% (p = 0,018), 0% против 50% (p = 0,004) соответственно (рис. 1 и 2). Трехлетняя ОВ была незначительно ниже у больных с СМ: 67% против 100% (p = 0,06), а выживаемость без прогрессии была значимо ниже у больных с СМ: 55% против 100% (p = 0,024) (рис. 3 и 4).

Заключение. СМ генов, ассоциированных с миелоидными неоплазиями, выявляются у 50% больных с резистентностью к терапии ИТК. Наиболее часто определялись мутации в гене *ASXL1*, которые нередко сочетались с мутациями BCR::ABL1. СМ преимущественно появлялись или персистировали на фоне терапии ИТК. Терапия асциминибом была менее эффективной у больных с СМ.

Таблица. Базовые характеристики больных

Параметры	Пациенты (*n* = 20)
Длительность ХМЛ до анализа, лет, Me (диапазон)	5 (2–22)
Пол, женский/мужской	11/9
Возраст при диагностике, Me, лет	56 (40-81)
Хроническая фаза, *n* (%)	15 (75)
Хроническая фаза + ДХА, *n* (%)	4 (20)
Фаза акселерации, *n* (%)	1 (5)
Число ИТК в анамнезе: <4, *n* (%)	9 (45)
Число ИТК в анамнезе: 4–7, *n* (%)	11 (55)
Понатиниб в анамнезе, *n* (%)	8 (40)
Наличие мутации BCR::ABL1 T315I, *n* (%)	8 (40)
Наличие других мутаций BCR::ABL1 (*G250E, F359V, F317L*), *n* (%)	3 (15)
Дополнительные хромосомные аномалии, *n* (%)	5 (25)
Уровень BCR::ABL1 на момент начала терапии асциминибом <10%, *n* (%)	5 (25)
Уровень BCR::ABL1 на момент начала терапии асциминибом >10%, *n* (%)	15 (75)
Наилучший молекулярный ответ на предыдущих линиях терапии <1%, *n* (%)	7 (35)
Наилучший молекулярный ответ на предыдущих линиях терапии 1–10%, *n* (%)	6 (30)
Наилучший молекулярный ответ на предыдущих линиях терапии >10%, *n* (%)	7 (35)

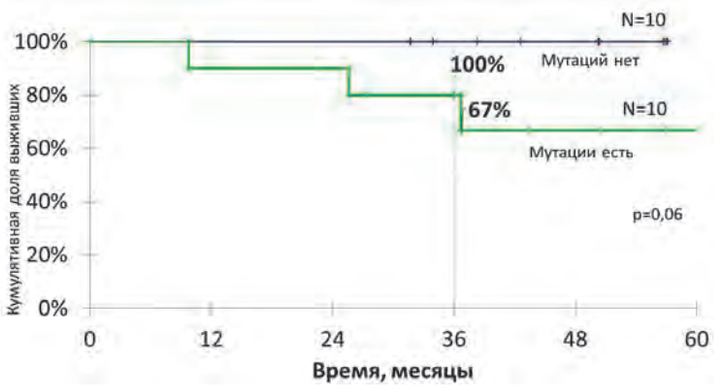


Рис. 3. Общая выживаемость

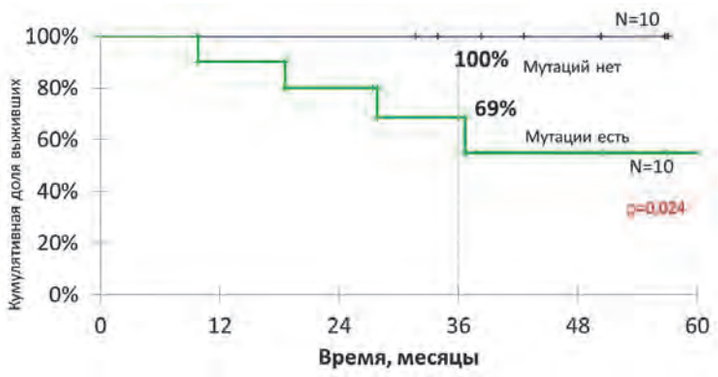


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования

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

ВЛИЯНИЕ ДООПЕРАЦИОННОГО ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА ПОТРЕБНОСТЬ В ТРАНСФУЗИЯХ ЭРИТРОЦИТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИК

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

Введение. Гипоферремия, рассматриваемый как клинико-лабораторный синдром, нередко остается недооцененной в клинической практике. Традиционные маркеры обмена железа (ферритин и коэффициент насыщения трансферрина) характеризуются ограниченной диагностической ценностью из-за высокой вариабельности и влияния сопутствующих факторов. В условиях хирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения нарушения метаболизма железа могут снижать адаптационные возможности эритропоэза и ухудшать переносимость операционной кровопотери и гемодилюции, способствуя повышению потребности в трансфузиях эритроцитов в послеоперационном периоде

Цель работы. Определить влияние предоперационной гипоферремии на потребность в трансфузиях эритроцитов у пациентов в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В ретроспективный когортный анализ были включены 233 пациента без признаков анемии (уровень Hb >130 г/л), перенесших плановые кардиохирургические операции. На первоначальном этапе осуществлялась оценка изолированного влияния показателей ферритина и TSAT на послеоперационные исходы. В последующем пациенты были стратифицированы на четыре группы в зависимости от уровня ферритина (<30 или ≥30 нг/мл) и TSAT (<20% или ≥20%). Конечными точками выступали госпитальная летальность и комбинированная конечная точка, кратность трансфузий,

Результаты и обсуждение. Анализ показателей ферритина и TSAT в изолированном варианте не выявил статистически значимого влияния на вероятность развития неблагоприятных исходов. Однофакторный анализ показал ассоциацию гипоферремии (сывороточный ферритин <30 нг/мл; TSAT <20%) с летальностью, ККТ, ОСН, ОПН и трансфузиями. По результатам многофакторного анализа гипоферремия была ассоциирована с повышением риска развития комбинированной конечной точки (ОШ 3,317; 95% ДИ 1,024–10,750; p = 0,045), острой сердечной недостаточности (ОШ 4,784; 95% ДИ 1,169–19,582; p = 0,030), острого почечного повреждения (ОШ 6,868; 95% ДИ 1,550–30,460; p = 0,011), а также необходимостью трансфузии эритроцитарной массы (ОШ 3,407; 95% ДИ 1,002–11,579; p = 0,050). При этом трансфузии эритроцитов как самостоятельный фактор риска восьмикратно увеличивали вероятность осложнений после операции.

Заключение. Предоперационная гипоферремия при отсутствии анемии ассоциирована с достоверным увеличением потребности в трансфузиях эритроцитов у пациентов после кардиохирургических вмешательств с использованием ИК и сопровождается ростом частоты неблагоприятных госпитальных исходов. Результаты обосновывают целесообразность рутинной оценки метаболизма железа в рамках предоперационной стратификации риска и подчеркивают клиническую значимость своевременной диагностики и коррекции латентного железодефицита для снижения трансфузионной нагрузки и улучшения исходов лечения.

Кучма Г.Б.[1], Якубова У.А.[1], Козлова Л.К.[1], Лебеденко С.А.[2], Гайнуллина Г.Р.[2]

СТРУКТУРА ПРИЧИН СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ФГБОУ ВО «ОРГМУ» Минздрава России; [2]ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова»

Введение. Гемофилия (ГФ) — сцепленное с Х-хромосомой врожденное нарушение плазменного гемостаза в результате дефицита фактора свертывания крови (ФСК) VIII при ГФ А или IX — при ГФ В. До 1965 г. пациенты умирали в молодом и детском возрасте. Применение концентратов ФСК, внедрение нефакторной терапии привели к увеличению продолжительности жизни пациентов и приблизили ее к общепопуляционной. Данные о структуре смертности у больных с ГФ в отечественной литературе практически отсутствуют, встречаются единичные работы, посвященные вкладу коморбидности в течение заболевания.

Цель работы. Оценить структуру причин смерти пациентов с наследственным дефицитом ФСК VIII и IX в Оренбургской области в период с 2008 по 2024 г.

Материалы и методы. Информационным источником служили данные из персонифицированного регистра. С 01.01.2008 по 31.12.2024 было зарегистрировано 162 пациента с ГФ. На момент анализа в регистре состояло 122 пациента со статусом жив. За 16 лет из регистра выбыло 40 пациентов, из них 13 — в связи со сменой места жительства и 27 (16,7%) — летальным исходом (ГФ А — 92,6% и ГФ В — 7,4%).

Результаты и обсуждение. Средний возраст смерти пациентов с ГФ составил 43 (диапазон 8–64) года и был ниже среднего возраста смерти мужчин в Оренбургской области за данный период времени на 23 года. Из 27 пациентов тяжелую форму имели 51,9%, среднетяжелую — 44,4%, легкую — 3,7%. В возрастных группах до 18 лет умерло 2 (7,4%) пациента, 18–44 года — 10 (37%), 45–59 лет — 9 (33,3%), 60–64 года — 6 (22,3%). Достоверных различий по частоте встречаемости летальных случаев в группе молодого, среднего и пожилого возраста не было получено. Ведущей причиной смерти были болезни системы кровообращения (БСК) — 29,6% случаев у пациентов старше 45 лет и представлены острым коронарным синдромом, хронической ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием на фоне неконтролируемой артериальной гипертонии. Злокачественные новообразования (ЗНО) встречались во всех возрастных группах и были причиной смерти в 18,5%. Болезни органов пищеварения (БОП) стали причиной смерти также в 18,5% случаев, из них в 60% (у 3 из 5 пациентов) непосредственной причиной был цирроз печени, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С. Травмы, отравления и другие последствия внешних факторов стали причинами смерти в 14,9% случаев и встречались только в молодом возрасте. На долю смерти от основного заболевания — болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, — пришлось 7,4%. Это были кровотечения при разрыве гематомы забрюшинного пространства у одного пациента и межмышечной гематомы бедра у другого. Инфекционные болезни составили 7,4% случаев причин смерти: у одного пациента был острый сепсис, у другого — прогрессирующая инфекция ВИЧ и туберкулез. Болезни нервной системы стали причиной смерти одного пациента 14 лет, который страдал прогрессирующей спастической формой детского церебрального паралича.

Заключение. Основными причинами смерти больных с ГФ были БСК — 29,6%, ЗНО — 18,5%, БОП — 18,5%, травмы и другие внешние факторы — 14,8%, что сопоставимо со структурой смертности людей в РФ.

Ласточкина Д.В., Касьянов А.Д., Гришина Г.В., Голованова И.С., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю.

УРОВЕНЬ ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИКРОЧАСТИЦ У ДОНОРОВ КАК ИНДИКАТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Тромбоцитарные микрочастицы (ТМЧ) — биологически активные везикулы, образующиеся в результате активации тромбоцитов. Они рассматриваются как перспективный маркер активации тромбоцитов, а оценка их концентрации у доноров может иметь значение для прогнозирования функциональных свойств в концентратах тромбоцитов (КТ).

Цель работы. Оценка содержания тромбоцитарных микрочастиц как маркера активации тромбоцитов.

Материалы и методы. В исследование включено 20 кадровых доноров тромбоцитов. Уровень ТМЧ в периферической крови и КТ определяли методом проточной цитометрии. Агрегационную активность в тромбоконцентратах оценивали с использованием индукторов АДФ, коллагена и ристомицина. При проведении тромбоэластографии (ТЭГ) анализировали показатели R (время образования сгустка), MA (максимальная амплитуда), G (показатель упругости сгустка). Статистическую обработку результатов проводили с использованием критериев Манна — Уитни, Вилкоксона, корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Содержание микрочастиц в крови доноров не имело значимой связи с полом, возрастом и донорским стажем, хотя их уровень у мужчин был выше (2663), чем у женщин (1612 соответственно, $p > 0,05$). К пятым суткам хранения уровень ТМЧ в тромбоконцентратах достоверно увеличивался (+534%, $p < 0,0001$). Агрегационная активность тромбоцитов уменьшалась к концу срока годности, особенно с АДФ и коллагеном. Тест с ристомицином показал относительно меньшее снижение агрегационной активности, что связано со спецификой его механизма действия. В отличие от прямых индукторов агрегации, ристомицин усиливает связывание фактора Виллебранда с GPIb-рецепторами тромбоцитов, которые сохраняются при хранении более длительное время, что делает тест с ристомицином более устойчивым к деградационным процессам. Показатели тромбоэластограммы также снизились, что может указывать на снижение гемостатического потенциала. Повышенное содержание ТМЧ в крови донора ассоциировано с большей стабильностью временных параметров коагуляции при хранении КТ, что выражается в меньшей скорости нарастания времени образования сгустка ($r = –0,490$, $p = 0,028$). В качестве механизмов имеет значение явление достаточной устойчивости клеток к деградации.

Заключение. Тромбоцитарные микрочастицы представляют собой перспективный биомаркер, который может служить индикатором активации тромбоцитов и качества КТ.

Лебедева С.А., Лущевич С.В., Садовская М.Н., Курникова М.А., Пшонкин А.В.

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НПВС В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ГОЗАЛЯ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Синдром Гозаля (СГ) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся гипертрофией кортикального слоя диафизов длинных трубчатых костей, фиброзом костного мозга и нарушением кроветворения. На сегодняшний день в литературе описано около 40 случаев СГ, большая часть случаев описана у пациентов ближневосточного и средиземноморского происхождения. К развитию СГ приводят биаллельные мутации в гене *TBXAS1*, кодирующем фермент тромбоксан-А-синтазу 1 (TBXAS1). Снижение активности TBXAS1 приводит к снижению уровня TXA2 и последующему повышению уровня PGE2. Повышение уровня PGE2, в свою очередь, ведет к подавлению пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников в костном мозга. Кроме того, нарушение

функции TBXAS1 и повышение уровня PGE2 опосредованно приводит к недостаточности остеокластов и нарушению процесса костного ремоделирования, в результате чего наблюдается аномальное утолщение кортикального слоя трубчатых костей. Основными группами препаратов, применяемых для лечения СГ, являются ГКС и НПВС. Обе группы препаратов ингибируют метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к дальнейшему снижению уровня PGE2.

Цель работы. Описать случай успешного длительного применения НПВС в терапии СГ у пациентки 3 лет.

Материалы и методы. Пациентка Х. 3 лет была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ в связи с анемией, тромбоцитопенией, а также фиброзом костного мозга по данным трепанобиопсии. Впервые анемический синдром был выявлен в возрасте 1 года, тромбоцитопения — в возрасте 2 лет. По месту жительства пациентке проводилась терапия препаратами железа, а также заместительная гемотрансфузионная терапия. По результатам проведенного обследования в НМИЦ ДГОИ у пациентки были исключены гемобластоз, МДС, гемоглобинопатии, анемия Фанкони, гемолитическая и железодефицитная анемии. Материал пациентки была направлен для проведения полноэкзомного секвенирования. До получения результатов была инициирована терапия ромиплостимом п/к, на фоне чего у пациентки сохранялась гемотрансфузионная зависимость.

Результаты и обсуждение. По результатам полноэкзомного секвенирования у пациентки были выявлены мутации в экзоне 2 (p.Ser38Ter, нонсенс-мутация) и в экзоне 14 (p.Asn571MetfsTer29, фреймшифт-мутация) гена TBXAS1. Указанные мутации были в дальнейшем выявлены у родителей пациентки в гетерозиготном состоянии (рис. 1). При проведении рентгенографии трубчатых костей было выявлено утолщение кортикального слоя обеих бедренных костей до 7 мм (рис. 2). На основании полученных результатов пациентке был установлен диагноз «Синдром Гозаля». Инициирована терапия НПВС (ибупрофен 10 мг/кг/сутки) в сочетании с гастропротекторной терапией, на фоне чего отмечалась нормализация концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов. По результатам рентгенографии бедренных костей через 2 года на фоне терапии НПВС отмечалась нормализация толщины кортикального слоя. За весь период терапии НПВС нежелательных побочных эффектов не отмечалось. На сегодняшний день на фоне терапии НПВС у пациентки в течение 2,5 года сохраняется полный гематологический ответ.

Заключение. Терапия НПВС продемонстрировала свою эффективность и хорошую переносимость у пациентки детского возраста с СГ.

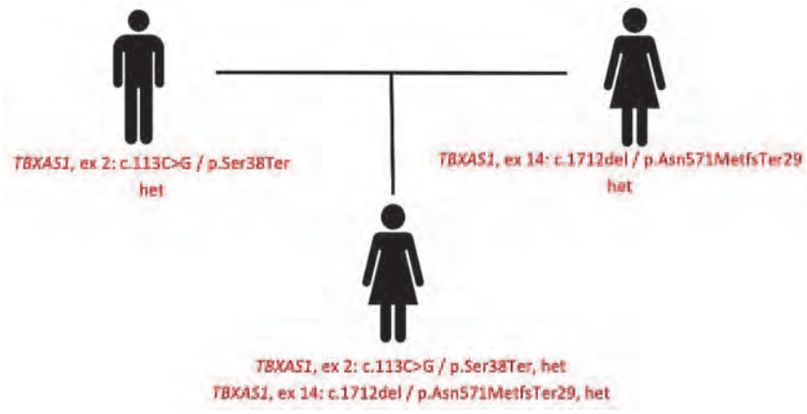


Рис. 1

Рис. 2. Рентгенографии трубчатых костей

Лепик К.В., Фёдорова Л.В., Коцелябина П.В., Чекалов А.М., Балаева А.Б., Бейнарович А.В., Кондакова Е.В., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ НЕУДАЧИ ТЕРАПИИ PD-1 ИНГИБИТОРАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ И ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

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

Введение. Лечение рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина (р/р кЛХ) после нескольких линий терапии и, в частности, после ингибиторов контрольных точек (ИКТ) остается нерешенной проблемой. Хотя комбинации с ИКТ позволяют достигнуть кратковременного объективного ответа, долгосрочные результаты их применения и стратегия дальнейшего лечения не были систематически описаны.

Цель работы. Целью данного ретроспективного исследования была оценка долгосрочных результатов комбинации ниволумаба (ниво) с химиотерапией или таргетной терапией после неудачи моно-ИКТ, а также анализ структуры последующей терапии в реальной практике

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включало 123 пациента с р/р кЛХ после неудачи монотерапии ИКТ. Все пациенты получали комбинацию ниволумаба (3 мг/кг или 40 мг каждые 2 недели) с химиотерапией или таргетной терапией: бендамустин 90 мг/м^2 в Д1–2 Ц28Д (n = 55), винбластин 10 мг каждые 2 недели (n = 42), брентуксимаб ведотин (БВ) 1,8 мг/кг каждые 3 недели (n = 20) или гемцитабин 800–1000 мг каждые 2 недели (n = 6). Оценка ответа проводилась каждые 3 месяца с использованием ПЭТ-КТ и критериев LYRIC.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста 33 лет (17–69), 52% пациентов — мужчины, медиана числа предшествующих линий терапии 5 (2–11), включая ауто-ТГСК (37%) и БВ (50%). Медиана наблюдения 65 мес. (2–103). Общий ответ (ОО) составил 54% (n = 67): полный ответ (ПО) 29%, частичный ответ (ЧО) 25%, стабилизация (СЗ) 14%, прогрессирование (ПЗ) 14%, неопределенный ответ (НО) 18%. Медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ 82,6% (95% ДИ: 75,5–90,3). Медиана БПВ 11,5 мес. (95% ДИ: 9,4–13,7 месяцев), 5-летняя БПВ 13,1% (95% ДИ: 6,6–26,3). Медиана времени до следующей терапии (ВДСТ) составила 7,1 мес. (95% ДИ: 5,9–8,7). Дополнительная терапия потребовалась 116 пациентам (94%): другая комбинация с ИКТ (51%), химиотерапия (15%), моно-ИКТ (25%), ауто-ТГСК (3%) или алло-ТГСК (7%). Медиана числа линий терапии после первого комбинированного режима на момент анализа составила 4 (0–10). Алло-ТГСК была выполнена у 29 пациентов (24%) на любом этапе после комбинации. Статус перед алло-ТГСК: ПО у 8 (28%), ЧО у 7 (24%), СЗ у 1 (3%), НО у 3 (10%), ПЗ у 10 (34%) пациентов. Значимой разницы в ОВ между пациентами, получавшими только консервативную терапию (n = 94), и теми, кому выполнена алло-ТГСК, не было: 5-летняя ОВ 84,9% против 74,8%, p = 0,58. Отдельно выполнен анализ исходов пациентов в группе алло-ТГСК выполненной после первой комбинированной терапии (n = 8) по сравнению с остальными (n = 115): не было различия в отношении ОВ (5-летняя ОВ 87,5% против 85,9% соответственно, p = 0,51); однако выявлена значимая разница в ВДСТ (5-летняя ВДСТ составил 87,5% против 15%, p < 0,001).

Заключение. Использование низкоинтенсивных комбинированных режимов с ИКТ представляет собой эффективную опцию лечения пациентов р/р кЛХ после неудачи нескольких линий терапии, включая ИКТ, в качестве bridge-терапии к алло-ТГСК, а также в качестве сдерживающей терапии для пациентов, не являющихся кандидатами для трансплантации.

Лучкина В.К.[1], Алешина О.А.[1], Гальцева И.В.[1], Котова Е.С.[1], Горенкова Л.Г.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДИНАМИКА РЕДУКЦИИ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА НА ФОНЕ КУРСА ИММУНОТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ В-ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

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

Введение. Применение биспецифического моноклонального антитела анти-CD3 / анти-CD19 — блинатумомаба — является эффективным методом лечения пациентов с рефрактерным/рецидивирующим острым В-лимфобластным лейкозом (р/р В-ОЛЛ), а также с персистенцией минимальной остаточной болезни (МОБ). Стандартная продолжительность курса составляет 28 дней, однако имеются публикации об эффективности 14-дневного введения.

Цель работы. Определить сроки достижения ремиссии на фоне курса блинатумомабом у пациентов с р/р В-ОЛЛ, с персистенцией МОБ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 25 пациентов с Ph-негативным В-ОЛЛ, получивших терапию блинатумомабом в период 2023–2025 гг. Соотношение м/ж = 12 (48%) / 13 (52%). Медиана возраста 36 лет (18–63). Пациенты в зависимости от показаний к терапии блинатумомабом разделены на 2 группы: персистенция МОБ, выявленная при иммунофенотипировании в контрольные сроки, на фоне терапии по протоколу «ОЛЛ-2009», «ОЛЛ-2016» и «ОЛЛ-2016m» (n = 17), а также МОБ-рецидив (n = 1) — группа А; первично-резистентное течение (n = 3) и развернутый рецидив (n = 4) — группа Б. Режим введения блинатумомаба: с полных доз — 28 мкг/сут в 1–28-й дни; либо начиная с адаптивных доз (8,75 мкг/сут, 1–4-й дни), затем — инфузия в полных дозах 28 мкг/сут в 5–32-й дни. Контрольные точки пункции костного мозга (ПКМ): перед началом курса (точка 1), на 4-й день адаптивных доз (точка 2), на 4-й (точка 3) и 14-й день полных доз (точка 4), по окончании курса (точка 5). Группа А в зависимости от режима введения была разделена на подгруппы: А1 — пациенты, обследованные во всех 5 точках, А2 — пациенты, кому выполнена ПКМ, в точках 1, 3, 4, 5.

Результаты и обсуждение. В подгруппе А1 МОБ-негативность зафиксирована в точке 2 у 5 пациентов, в точке 3 — у 6 пациентов, в точках 4 и 5 — у всех 12 пациентов. В подгруппе А2 МОБ-негативность зафиксирована в точках 3, 4, 5. Таким образом, все пациенты из группы А достигли МОБ-негативной ремиссии к 14-му дню введения полных доз блинатумомаба. В группе Б в точке 2 констатирована морфологическая ремиссия у 4 больных, в точках 4 и 5 морфологическая ремиссия определялась у всех 7 пациентов. После завершения курса все пациенты данной группы были МОБ-негативны (рис. 1, 2).

Заключение. К 14-му дню введения полных доз блинатумомаба МОБ-негативный статус был достигнут у всех больных с персистенцией МОБ, а морфологическая ремиссия — у всех больных с р/р В-ОЛЛ. Достигнутый противоопухолевый ответ сохранялся к моменту окончания курса. С учетом продемонстрированных результатов может быть перспективным сокращение длительности курса.

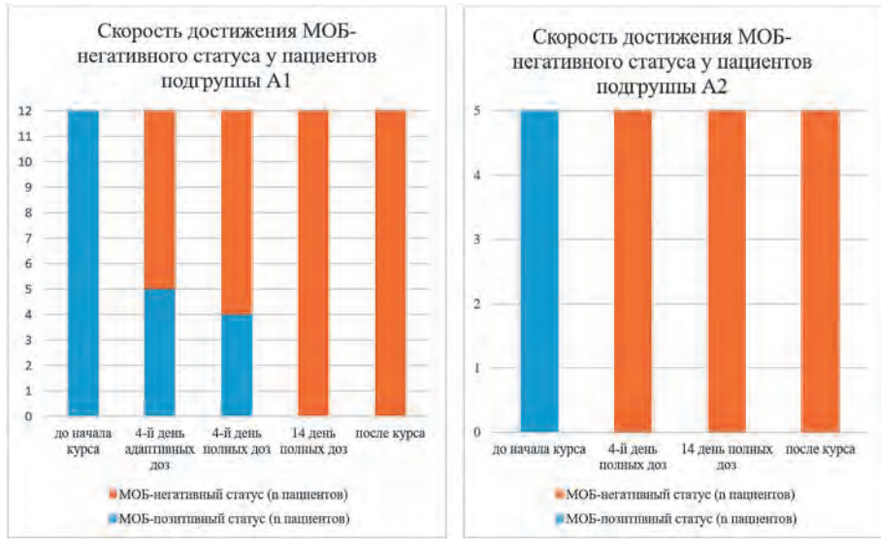


Рис. 1. Скорость достижения МОБ-негативной ремиссии на фоне курса терапии блинатумомабом в подгруппах А1 и А2

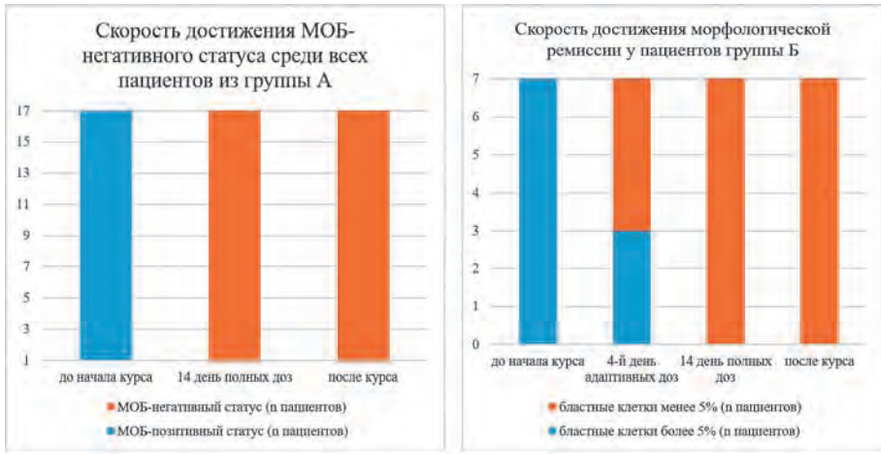


Рис. 2. Скорость достижения МОБ-негативной ремиссии на фоне курса терапии блинатумомабом у пациентов с МОБ-позитивным статусом и морфологической ремиссии при р/р В-ОЛЛ

Малолеткина Е.С.[1], Лазарева О.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПОИСК ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В СУБЪЕКТАХ РФ

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

Введение. Актуальной задачей системы здравоохранения является повышение доступности и качества медицинской помощи в каждом субъекте РФ. Оптимизация территориальной системы организации здравоохранения в зависимости от особенностей российских регионов, в том числе по профилю «гематология», является важной задачей.

Цель работы. Сопоставить существующие модели организации гематологической помощи в субъектах РФ с территориальными особенностями регионов.

Материалы и методы. По территориальному признаку в РФ организация гематологической помощи представлена двумя моделями — централизованная и распределенная. Для анализа нами был сформирован набор данных с социодемографическими характеристиками субъектов РФ: численность населения, площадь, численность населения трех самых крупных городов региона и время автомобильного пути между этими городами. При создании массива данных учитывались реальные, а не административные характеристики. В случае когда две территориальные единицы по сути являются единой агломерацией, они считались одной агломерацией. Для разделения регионов на 2 класса на основе сформированного массива данных использовался алгоритм машинного обучения k-means — одним из самых простых и эффективных методов кластеризации. Для построения уравнений гиперплоскостей разделяющих поверхностей использованы нормализованные данные, полученные с помощью стандартизации признаков. Из входного набора данных были исключены города

федерального значения, так как в модели не было возможности учесть существенное количество федеральных центров на их территории.

Результаты и обсуждение. Все регионы по результатам кластеризации были распределены на 2 класса (класс «0» и класс «1»). Решающее уравнение имеет следующий вид: 0,33*Население региона + 0,057*Площадь региона + 0,22*Население агломерации 1 + 0,33*Население агломерации 2 + 0,41*Население агломерации 3 + 0,25*время в пути агломерация 1–2 + 0,23*время в пути агломерация 1–3 + 0,34* время в пути *агломерация 2–3 < 1. Далее сравнивались результаты кластеризации с реально существующей территориальной моделью организации гематологической помощи (централизованная или распределенная) (рис.). В кластере «0» 82% регионов имеют распределенную модель, 18% регионов имеют централизованную. В кластере «1» 93% регионов имеют централизованную, 7% — распределенную. На следующем этапе экспертно были проанализированы результаты несовпадений. Вологодская и Оренбургская области, Хабаровский край относятся к кластеру «1», но имеют распределенную модель. Однако экспертно в таких регионах отмечается рациональность такой модели организации гематологической помощи с учетом кадровых возможностей МО. Алтайский край, Республика Дагестан, Ростовская область относятся к кластеру «0», но имеют централизованную модель, что связано с кадровыми и инфраструктурными проблемами МО регионов.

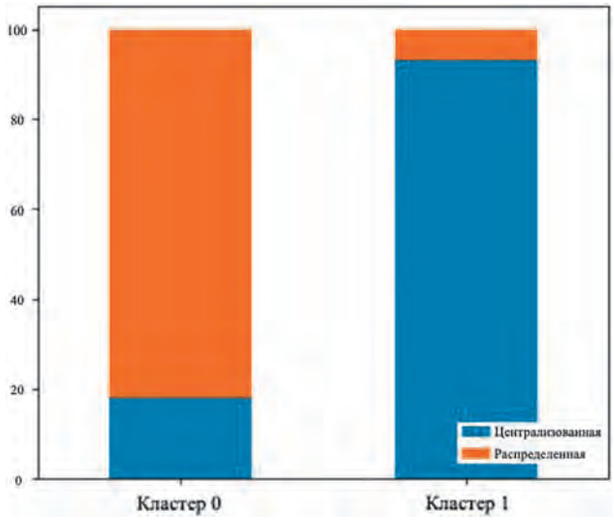


Рис. Распределение моделей оказания медицинской помощи в зависимости от результатов кластеризации

Заключение. Существующие территориальные модели организации гематологической помощи в основном соответствуют социальным, демографическим и транспортным характеристикам регионов. Однако для некоторых регионов целесообразно рассмотреть вопрос о переходе на распределенную модель оказания гематологической помощи.

Марковина Е.Д., Коцелябина П.В., Федорова Л.В., Михайлова Н.Б.

ГЛОФИТАМАБ В КАЧЕСТВЕ BRIDGE-ТЕРАПИИ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПРИ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ, РЕФРАКТЕРНОЙ К BTK-ИНГИБИТОРАМ

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

Введение. У пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), рефрактерной к BTK-ингибиторам, единственной одобренной FDA терапевтической опцией остается CAR-T-терапия; однако ее ограниченная доступность делает необходимым рассмотрение аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (алло-ТГК), при этом выбор оптимальной bridge-терапии является нерешенной задачей. Биспецифическое антитело глофитамаб демонстрирует эффективность в данной клинической ситуации и может рассматриваться как потенциальная bridge-опция, что иллюстрируется представленным клиническим наблюдением.

Цель работы. Рассмотреть опыт применения глофитамаба в качестве bridge-терапии перед алло-ТГК.

Материалы и методы. Пациент 54 лет поступил в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, где был подтвержден диагноз МКЛ IV А ст. по Ann Arbor, плеоморфный вариант, с поражением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы, печени, селезенки, ЦНС (ИФТ), костного мозга, Ki67 60%, мутацией TP53 (секвенирование по Сэнгеру), MIPI 8,2. В качестве терапии первой линии пациент получал альтернирующий режим R-CHOP/R-DHAP с BTK-ингибитором (акалабрутинибом) и интратекальным введением метотрексата с цитарабином. После первых двух циклов клинически и по данным визуализации наблюдалось прогрессирование заболевания. Была выполнена смена терапии — комбинация акалабрутиниба с венетоклаксом, с последующим проведением аллогенной алло-ТГК при достижении ответа. Был достигнут частичный ответ, однако при рестадировании перед запланированной алло-ТГК было верифицировано прогрессирование заболевания. Учитывая невозможность проведения CAR-T-терапии, было принято решение о проведении перед алло-ТГК bridge-терапии CD3–CD20 биспецифическим антителом глофитамабом. Было проведено 5 циклов с достижением полного ответа. Терапия осложнилась синдрома выброса цитокинов 2 ст., сепсисом, вероятным инвазивным аспергилезом. Через 40 дней после 5 цикла глофитамаба была проведена алло-ТГК от полностью совместимого неродственного донора: режим кондиционирования флударабин 30 мг/м^2 с бендамустином, режим профилактики РТПХ — посттрансплантационный циклофосфамид, такролимус, микофенолата мофетил, в Д0 перелито 8,2×10^6 CD34$^+$/кг. На текущий момент пациент наблюдается 24-й месяц после алло-ТГК: сохраняется полный ответ, из осложнений наиболее значимо течение хронической РТПХ 2-й степени с вовлечением кожных покровов, слизистых, суставов и фасций (начало с 15-го месяца после Д0, проводится терапия ибрутинибом со значимой положительной динамикой) и рецидивирующей пневмонии бактериальной, вирусной и грибковой природы.

Результаты и обсуждение. Алло-ТГК — важная терапевтической опцией для пациентов с р/р МКЛ при ограниченной доступности CAR-T-терапии, однако требует достижения контроля над заболеванием. Глофитамаб имеет высокую активность в этой клинической ситуации, обеспечивая, по данным литературы, частоту полного ответа около 70% после неудачи BTK-ингибиторов при медиане длительности ответа до 13 месяцев.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует, что глофитамаб может служить эффективной bridge-терапией, обеспечивая контроль заболевания и позволяя успешно выполнить алло-ТГК у пациентов с р/р МКЛ.

Махортова Н.С., Виноградов А.В., Константинова Т.С., Анисимова И.В., Свешникова Ю.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГАУЗ СО «СОКБ № 1»

Введение. В Свердловском областном гематологическом центре ежегодно выявляются около 70 пациентов с плазмоклеточными дискразиями. Часто они диагностируются у пациентов в возрасте моложе 65 лет, уже на распространенных стадиях болезни (III — в 81%). Аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ) является стандартом терапии пациентов с множественной миеломой

(ММ). Соответственно выполняется в среднем 20 ауто-ТКМ ежегодно. Аллогенная трансплантация (алло-ТКМ) не входит в стандарт терапии ММ, но используется в рамках клинических исследований. Вопрос о ее проведении при ММ является дискутабельным в связи с высоким риском летальности, обусловленным алло-ТКМ.

Цель работы. Проанализировать опыт лечения агрессивных форм ММ с применением алло-ТКМ в Свердловской области.

Материалы и методы. В исследование включено 7 взрослых больных ММ (3 женщины, 4 мужчин) в возрасте от 30 до 60 лет. Всем пациентам на этапе диагностики проводились цитологические, иммунофенотипические исследования, FISH для детекции аномалий высокого цитогенетического риска: t(4;14), t(6;14), t(11;14), del13, t(14;16), t(14;20), del 17p13 и др. Предшествующая ауто-ТКМ выполнена 5 пациентам. Алло-ТКМ выполнена 2 пациентам в первой ремиссии плазмоклеточного лейкоза, 3 — с рефрактерно-рецидивирующей ММ (РРММ), 1 пациенту в возрасте 30 лет — в первой ремиссии ММ, 1 — в аплазии после неприживления аутотрансплантата. Совместимые родственные алло-ТСКК выполнены 3 больным, родственные гаплоидентичные — 3, неродственные алло-ТКМ — 1. На фоне предшествующего лечения у 2 больных перед ауто-ТКМ достигнута полная ремиссия, у 2 — очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у 3 — частичная ремиссия. Для кондиционирования использовали режимы: Bu8+Flu, Bu16, Bu14+Flu+Benda. В одном случае алло-ТКМ проведена без кондиционирования ввиду аплазии. В качестве трансплантата использовали периферические стволовые клетки крови.

Результаты и обсуждение. Результаты алло-ТКМ при ММ были следующими. Смерть в раннем посттрансплантационном периоде зафиксирована в 1 случае при РРММ. Полные ремиссии достигнуты у 3 пациентов, из них 2 — при плазмоклеточном лейкозе, 1 — РРММ. ОХЧР установлена в 3 случаях: 1 — РРММ, 1 — ММ у пациента в возрасте 30 лет в первой ремиссии, 1 — ММ после неприживления аутотрансплантата. Развитие рецидивов в сроки от 1 года до 5 лет после алло-ТКМ зафиксировано в 4 случаях, из них 2 — РРММ, 1 — аплазия после ауто-ТКМ, 1 — пациент в возрасте 30 лет в первой ремиссии ММ. Во всех указанных случаях были назначены резервные схемы химиотерапии. Особого внимания заслуживают 2 больных плазмоклеточным лейкозом. В обоих наблюдениях после алло-ТКМ у них достигнута полная ремиссия, при этом в первом случае ее продолжительность составляет 72 месяца, во втором — 6 месяцев.

Заключение. Таким образом, на территории Свердловской области реализована технология лечения больных множественной миеломой трудоспособного возраста с применением аллогенной трансплантации костного мозга. Она является клинически эффективной и может использоваться как лечебная опция у пациентов с агрессивным течением заболевания, в том числе — при плазмоклеточном лейкозе.

Миронова Т.П., Самойлова Е.В., Борисова К.В., Давыдкин И.Л.

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ПРОЦЕССЕ КУРСА VCD

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания имеют самую высокую заболеваемость и смертность в мире. Известно, что 34,8% онкологических больных погибают от неонкологических причин. В их структуре 33% занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По этой причине представляется важным изучение факторов риска развития и прогрессирования ССЗ у пациентов с множественной миеломой (ММ) до начала и в процессе противоопухолевой терапии, в том числе на примере изучения липидного обмена [1].

Цель работы. Провести оценку показателей липидного обмена у больных с ММ до начала лечения и в процессе противоопухолевой терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 43 пациента (20 мужчин и 23 женщины, медиана возраста — 60 лет) с впервые выявленной ММ IIA стадии по Durie-Salmon в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени, которые составили группу А. Наблюдение длилось 138 ± 7 дней с тремя контрольными точками: до начала лечения, после 3-го и после 6-го курсов лечения по схеме VCD. В группу контроля вошли 46 пациентов с АГ 1-й степени. Всем пациентам определяли общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (производитель: Roche Diagnostics, Швейцария). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. До начала лечения содержание ОХ в группе А на 16,7% меньше ($p < 0,01$), чем в группе В. Тогда как содержание ХС-ЛПОНП, напротив, статистически значимо больше, чем в группе В (на 25,4%). Однако в группе В на 9,5% больше ХС-ЛПВП ($p = 0,01$), чем в А. Отличий по другим параметрам липидного профиля выявлено не было. Мы оценили вышеуказанные показатели после 3-го и 6-го курсов противоопухолевой терапии по схеме VCD и выявили статистически значимые изменения, что отражено на рис. 1. Отмечалось увеличение ХС-ЛПВП ($p < 0,001$), так же как общего холестерина и ХС-ЛПНП. После 3 курсов противоопухолевой терапии наблюдалось статистически значимое увеличение ХС-ЛПОНП и триглицеридов ($p < 0,001$). Содержание которых после 6 курса терапии снизилось ($p < 0,001$), но не достигло исходного уровня, который мы наблюдали на контрольной точке 1. Стоит отметить, что ни один из параметров не выходил за границы референсных значений ни на одной их контрольных точек. Изначально более низкую концентрацию ХС-ЛПВП и ХС-ЛПОНП в группе с ММ можно объяснить активной пролиферацией опухолевых клеток, при которой потребность в липидах превышает их фактическое количество. Кроме того, опухолевые клетки при ММ демонстрируют значимое увеличение концентрации ацетил-КоА-ацилтрансферазы 1, ацил-КоА-оксидазы 1 и ацил-КоА-оксидазы 2, которые участвуют в окислении жирных кислот. В миеломных клетках активируется кластер генов, кодирующий ацил-КоА-дегидрогеназу, — митохондриальный фермент, участвующий в обмене жирных кислот, а также альдолаза фруктозо-дифосфат А, гликолитический фермент, предполагающий, что клетки ММ утилизируют жирные кислоты вместо того, чтобы их накапливать [2]. Прирост концентрации всех показателей липидного профиля под воздействием противоопухолевой терапии может быть связана с влиянием бортезомиба, который приводит к увеличению убиквитилированных белков и активации протеинкиназы В альфа (Akt1), ядерного фактора κB (NF-κB) и пути NFAT-кальциневрина [3]. Также доказан проатерогенный эффект кортикостероидов [4].

Заключение. Для пациентов с ММ до начала терапии характерна более низкая концентрация ОХ и ХС-ЛПВП. При применении противоопухолевой терапии в режиме VCD отмечается повышение рисков формирования проатерогенного статуса, который способствует развитию и/или прогрессированию ССЗ.

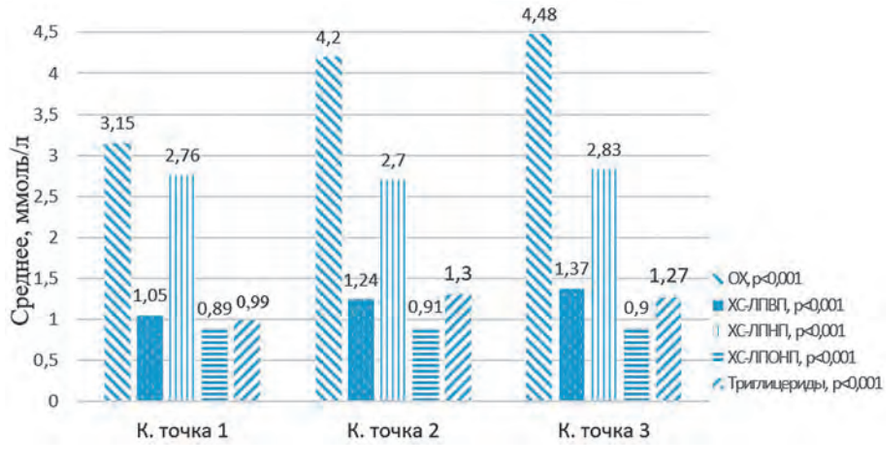


Рис. Динамика изменения липидного профиля в процессе терапии по программе VCD

Михалева М.А.[1], Куневич Е.О.[2], Раджабова А.М.[1], Чебыкина Д.А.[1], Кувшинов А.Ю.[1], Мартынкевич И.С.[1], Сидоркевич С.В.[1], Волошин С.В.[2]

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОПУХОЛЕВОЙ МУТАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

[1]ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА России»; [2]ГБУЗ «ЛОКБ»

Введение. Опухолевая мутационная нагрузка (TMB) рассматривается как унифицированный биомаркер при иммунотерапии солидных опухолей. Однако ее прогностическая значимость при гемобластозах требует изучения.

Цель работы. Оценка прогностической роли TMB у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), фолликулярной лимфомой (ФЛ), множественной миеломой (ММ) и острым миелолейкозом (ОМЛ).

Материалы и методы. В исследование включено 155 пациентов: ХЛЛ (n = 50), ФЛ (n = 26), ММ (n = 40) и ОМЛ (n = 39). NGS проводили на платформе Illumina с использованием таргетной панели к 118 генам. Для расчета TMB применена стандартизированная методика, исключены доброкачественные и герминальные мутации. TMB определена как сумма мутаций на мегабазу (Mb) последовательности. Анализ проводили в R и Jamovi.

Результаты и обсуждение. Исследование выявило нозологически специфические мутационные профили. В группе больных ХЛЛ среди генов с установленным клиническим значением часто мутировали *NOTCH1* — 26%, *SF3B1* — 17,8%, *ATM* — 16,2%, *TP53* — 15,1%, *BIRC3* — 5,5%, а среди генов с неустановленной ролью — *XPO1* — 17,8%, *EP300* — 11% и *SYK* — 9,6%. Медиана VAF большинства (82,8%) мутаций была ≥10%. У больных ФЛ доминировали мутации в генах эпигенетической регуляции (*KMT2D* — 48%, *KMT2C* — 30%, *CREBBP* — 26%) с частыми комутациями: *NOTCH2:FAT1* (p = 0,008), *CREBBP:EZH2* (p = 0,011), *IDH1:DEK* (p = 0,011). При ММ преобладали мутации в генах *KMT2C* — 35%, *KMT2D* — 21%, *DNMT3A* — 18% с минимальным количеством комутаций. Пациенты с ОМЛ характеризовались наиболее разнообразным мутационным профилем (*ASXL1* — 25%, *DNMT3A* — 20%, *PTPN11* — 20% и др.) и высоким медианным уровнем VAF — 34,1%. Медиана TMB варьировала между группами: 11,6 мут/Mb — ХЛЛ, 4,9 мут/Mb — ФЛ, 5,8 мут/Mb — ММ и 8,2 мут/Mb — ОМЛ (p < 0,001). С целью стратификации пациентов на подгруппы с высокой и низкой TMB использовали 3-й квартиль (Q3) или метод максимально выделенной лог-ранговой статистики (Log-метод). Наибольшее различие в ОВ и ВБП наблюдалось у больных ОМЛ. При использовании Q3 (порог 11,6 мут/Mb) в подгруппе пациентов с низкой TMB 1-летняя ОВ составила 76,5%, у пациентов с высокой TMB — 0% (p = 0,014). При оценке ВБП наблюдали аналогичные межгрупповые различия: 67,4% vs. 0% (p = 0,032). С другой стороны, Log-методом в группе больных ОМЛ был определен порог 9,9 мут/Mb, который для исходов ОВ и ВБП не был статистически значимым. При ММ, независимо от величины TMB, различия в ОВ и ВБП не были статистически значимыми. У больных с ФЛ Q3 и Log-метод определили оптимальные значения порога TMB — 7,8 и 6,6 мут/Mb соответственно. Распределение пациентов в подгруппу с высокой TMB было связано с сокращением 2-летней ОВ (Q3: 80,8% vs 57,1%, p = 0,031) и ВБП (Log-метод: 76,9% vs 25,0%, p = 0,011). Пороговое значение TMB, определенное Log-методом в группе больных ХЛЛ, составило 13,2 мут/Mb и связано с сокращением времени до начала первой линии терапии (BT1) в подгруппе с высокой TMB: HR = 2 (95% ДИ 1,1–4,0), p = 0,05.

Заключение. Медиана TMB выше при ХЛЛ и ОМЛ. Высокая TMB связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОМЛ и ФЛ, а также ассоциирована с сокращением BT1 у больных ХЛЛ. У пациентов с ММ прогностическая роль TMB не определена и требует дальнейшего изучения.

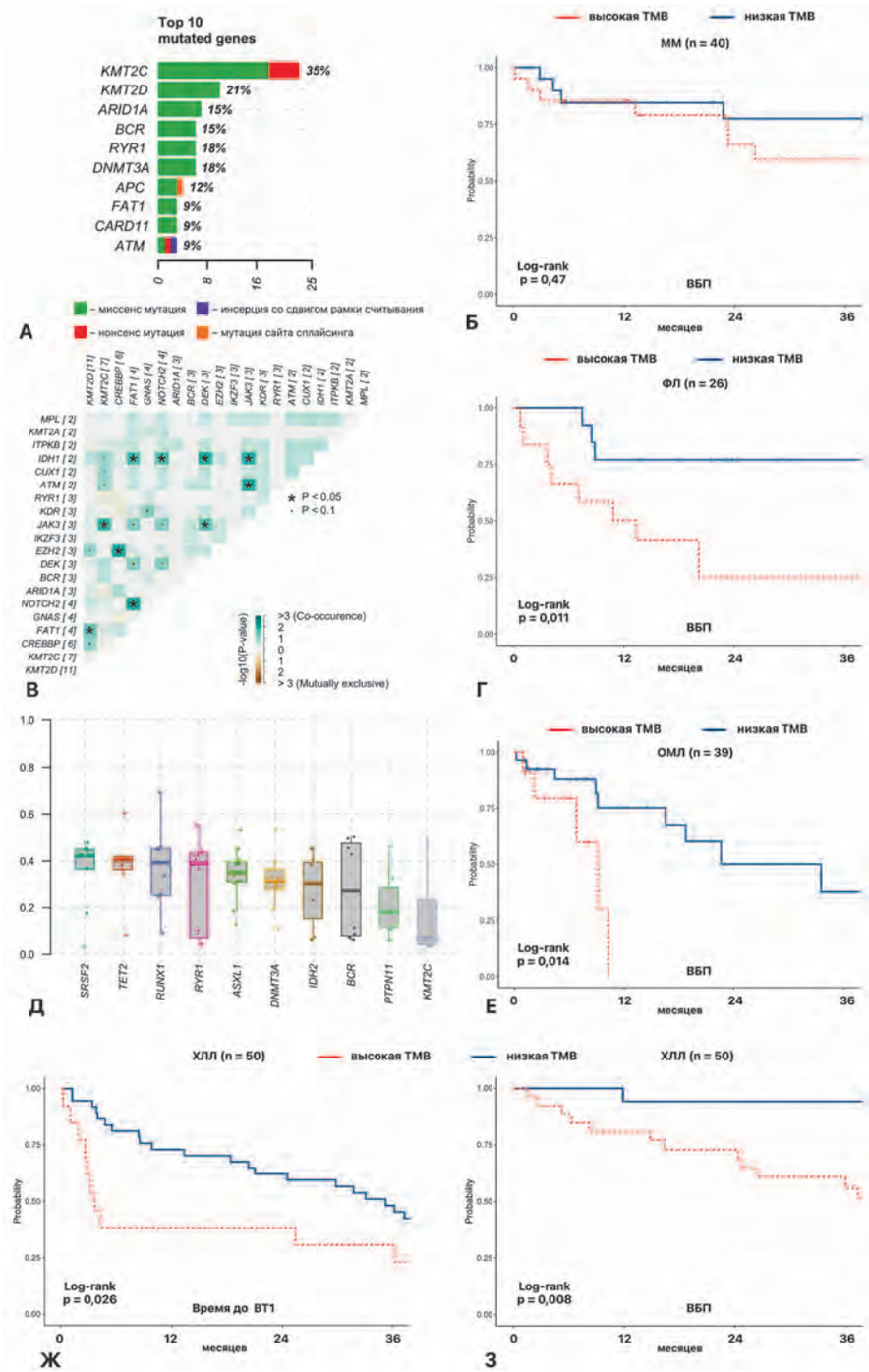


Рис. А. Частота мутаций 10 самых распространенных генов ММ и тип мутаций. Б. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ММ в подгруппах с высокой и низкой TMB. В. График соматических взаимодействий с указанием сопутствующих (комутаций) и взаимоисключающих мутаций на основании результатов парного точного теста Фишера для каждой пары исследуемых генов у больных с ФЛ. Значения взаимодействия представлены в виде отрицательных десятичных логарифмов от p-уровня. Г. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ФЛ в подгруппах с высокой и низкой TMB. Д. Клональный статус наиболее мутировавших генов ОМЛ (горизонтальная линия — медиана VAF, границы ящика — первый и третий квартили распределения VAF, усы — выбросы VAF значений). Е. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ОМЛ в подгруппах с высокой и низкой TMB. Ж. Время до начала первой линии терапии в подгруппах с высокой и низкой TMB. З. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ХЛЛ в подгруппах с высокой и низкой TMB

Мухаммадиев С.Б.[1], Асилов С.С.[1], Олимжонов К.А.[1], Махамадалиева Г.З.[1], Каюмов А.А.[1], Махмудова А.Д.[1], Дроков М.Ю.[2]

ТЕЧЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОГО КЛОСТРИДИАЛЬНОГО КОЛИТА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В РЕЗИСТЕНТНУЮ ОСТРУЮ РЕАКЦИЮ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ ВТОРОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

[1]Республиканский специализированный гематологический научно-практический медицинский центр; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) является спасением для пациентов, не имеющих полностью совместимого донора.

Цель работы. Описать клинический случай управления последовательными и рефрактерными осложнениями инфекцией *Clostridium difficile* (CDI) и оРТПХ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациента после повторной гаплоидентичной аллогенной ТГСК, потребовавшей применения многоуровневой иммуносупрессии и таргетной терапии.

Материалы и методы. Пациенту с исчерпанными терапевтическими опциями и наличием анти-HLA антител проведена вторая алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отец) с интенсивным режимом кондиционирования (флударабин/мельфалан) и протоколом десенсибилизации (даратумумаб, плазмаферез, ВВИГ, бортезомиб). В посттрансплантационном периоде для контроля осложнений применялся комплексный подход. Против инфекций ступенчатая эмпирическая и таргетная антибактериальная, противовирусная (ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир) и противогрибковая терапия. Против CDI последовательное назначение ванкомицина, метронидазола, рифаксимина, тигециклина, фидаксомицина и двух сеансов трансплантации фекальной микробиоты. Против оРТПХ ЖКТ иммуносупрессивная терапия руксолитинибом и метилпреднизолоном, с последующим добавлением таргетных моноклональных антител инфликсимаба, ведолизумаба и устекинумаба.

Результаты и обсуждение. Инфузия гаплоидентичного трансплантата (5 млн CD34⁺/кг) проведена 12.04.2025 (Д0). В период агранулоцитоза зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, купированные сменой антибиотиков. Отмечена реактивация ЦМВ-инфекции (Д+18), потребовавшая последовательного применения ганцикловира, фоскарнета и валганцикловира ввиду развития резистентности. На Д+26 развилась тяжелая диарея с положительным тестом на токсины A/B *C. difficile*. Несмотря на многоступенчатую антимикробную терапию и две процедуры ТФМ, диарея персистировала с объемом до 15–30 л/сутки. На Д+28 на фоне неконтролируемой диареи и высокого риска диагностирована оРТПХ ЖКТ 4-й степени. Стандартная терапия оРТПХ (руксолитиниб, метилпреднизолон) и инфликсимаб не привели к контролю над заболеванием. Последующее назначение ведолизумаба (Д+100, Д+107) и в качестве терапии спасения устекинумаба (Д+113) также не позволило достичь ремиссии оРТПХ. Эрадикация *C. difficile* была достигнута только к Д+100.

Заключение. Представленный случай демонстрирует сложность ведения пациента после гапло-ТГСК, у которого тяжелейший рефрактерный клостридиальный колит маскировал и, вероятно, усугублял течение последующей рефрактерной оРТПХ ЖКТ. Трансформация одного жизнеугрожающего состояния в другое создала порочный круг, требующий агрессивной иммуносупрессии и массивной антимикробной терапии. Применение всего арсенала современных иммунобиологических препаратов (руксолитиниб, инфликсимаб, ведолизумаб, устекинумаб) оказалось неэффективным для контроля над резистентной оРТПХ, что подчеркивает необходимость поиска новых патогенетических подходов к лечению подобных осложнений.

Нагаев И.Р., Бакиров Б.А.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИХ ГЕМОБЛАСТОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН В ПЕРИОД 2016–2023 гг.

ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России

Введение. В Российской Федерации доля злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной тканей составляет 5,7%, что занимает 5-е место среди других злокачественных новообразований. Одной из ведущих гематологических опухолей, согласно данным международных эпидемиологических исследований, является парапротеинемические гемобластозы, на долю которых приходится около 10% среди всех гематологических злокачественных новообразований.

Цель работы. Проведение эпидемиологической оценки заболеваемости и смертности пациентов с диагнозом С90. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования в Республике Башкортостан в период с 2016 по 2023 год.

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ, основанный на данных РМИАС Республики Башкортостан в период 2016–2023 г. Проведен расчет заболеваемости, смертности и половозрастной структуры.

Результаты и обсуждение. Согласно данным системы РМИАС Республики Башкортостан за период 2016–2023 гг. было зарегистрировано 780 случаев заболеваемости плазмоклеточных новообразований. Наибольший показатель заболеваемости наблюдался в 2023 г. — 3,25 на 100 000 жителей. Наименьший зарегистрирован в 2020 году и составлял 2,07. Средний показатель заболеваемости составлял 2,38, медиана — 2,19. За период 2016–2023 годы было зарегистрировано 534 случая смерти у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями. Наибольший показатель наблюдался в 2020 г. и составлял 2,24 на 100 000 жителей, наименьший был зарегистрирован в 2021-м — 1,3 на 100 000. Среднее показатель смертности составлял 1,65, медиана — 1,54. Анализ половозрастной структуры показал, что среди 780 пациентов с впервые установленным диагнозом за период 2016–2023 гг. было 339 (43%) мужчин и 441 (57%) женщина. Наибольшая частота заболеваемости была отмечена в возрастной группе 64–74 год и составляла

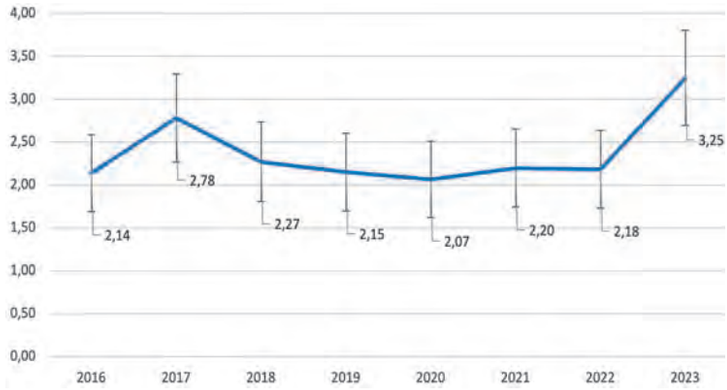


Рис. 1. Заболеваемость на 100 000 пациентов С90. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

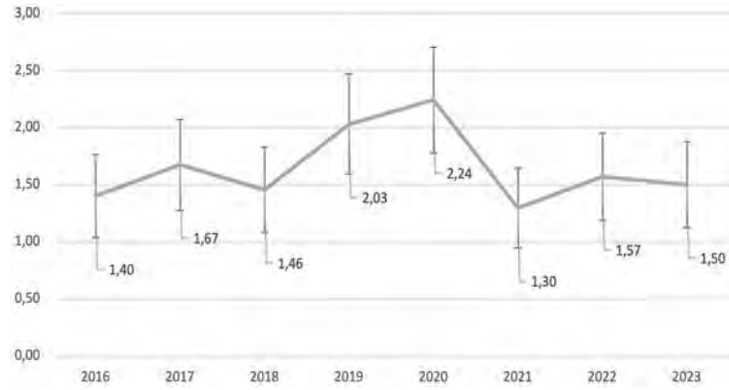


Рис. 2. Смертность на 100 000 пациентов С90. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

Рис. 3. Половозрастная характеристика пациентов с диагнозом С90. Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

38,1%. Возрастная пирамида представляет собой регрессивный тип с наибольшей частотой случаев в старших возрастных группах.

Заключение. Первичная заболеваемость и смертность от плазмоклеточных новообразований в Республике Башкортостан в 2016–2023 гг. характеризуются стабильностью без выраженных долгосрочных тенденций. Возрастная структура пациентов соответствует мировым тенденциям. При этом в отличие от глобальных данных в республике отмечено преобладание женщин. Такой сдвиг может отражать демографические особенности России, а именно высокую смертность мужчин в старших возрастных группах.

Налбандян С.А., Земляков И.А., Алешина О.А., Мамлеева С.Ю., Галстян Г.М.

ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проявлениями токсичности при терапии CAR-T-клетками пациентов с рецидивами/рефрактерным течением (Р/Р) онкогематологических заболеваний являются синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ИКАНС), сепсис.

Цель работы. Оценить токсичность терапии CAR- Т-клетками у пациентов с Р/Р онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента (43 женщины, 31 мужчина), которым было проведено 76 процедур терапии аутологичными анти-CD19, анти-CD19/CD22, анти-CD20, анти-CD123, анти-CD33 CAR-T-клетками. Среди них 46 пациентов (62,2%) с В-клеточными лимфомами, 26 (35,1%) с В-ОЛЛ, 1 (1,4%) с опухолью из бластных плазмоцитоидных дендритических клеток и 1 (1,4%) с ОМЛ. CAR-T-клетки ввели в количестве от 0,103 до 4 (медиана 0,71) млн/кг. Мониторировали концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 (ИЛ-1), С-реактивного белка (СРБ), натрия (Na).

Результаты и обсуждение. Ни у одного пациента не было сепсиса. У 19 (26%) пациентов развился СВЦ, у 5 (6,8%) — ИКАНС. Среди пациентов с В-ОЛЛ СВЦ развился у 9 (12,2%), ИКАНС — у 4 (5,4%). У пациентов с В-клеточными лимфомами СВЦ развился у 10 (13,5%), ИКАНС — у 1 (1,4%). Не было летального исхода, ассоциированного с токсичностью терапии CAR-T-клетками. Не было значимых изменений концентрации СРБ. СВЦ развивался с 4 по 11 (медиана 6) сут. после введения CAR Т-клеток. ИКАНС развился через 24–48 ч после начала СВЦ. Из 19 пациентов с СВЦ у 4 (5,4%) был СВЦ-1, у 8 (10,8%) — СВЦ-2, у 7 (9,5%) — СВЦ-3. Медиана концентрации ИЛ-6 при введении ТЦЗ составила 2071,5 (607,4–3594) пг/мл. Терапию ТЦЗ начинали при СВЦ 2. У 5 пациентов терапия ТЦЗ не проводилась в связи с концентрацией ИЛ-6 менее 500 пг/мл (174,1–451,3) или сопутствующим развитием ИКАНС. У пациентов, которым проводили терапию ТЦЗ, концентрация ИЛ-6 на момент начала терапии коррелировала с тяжестью СВЦ: СВЦ-1 медиана 439,3 пг/мл (271,2–607,4), СВЦ-2 медиана 1377,5 пг/мл (611–2042), СВЦ-3 медиана 2280 пг/мл (1881–3594). Требовалось от 1 до 8 (медиана 4) введений ТЦЗ. У 19 пациентов наблюдали значимое снижение концентрации Na до полного регресса симптомов СВЦ. Из 5 (6,8%) пациентов с ИКАНС у 1 (1,4%) был ИКАНС-1, у 1 (1,4%) — ИКАНС-2, у 2 (2,7%) — ИКАНС-3. У всех пациентов с ИКАНС были СВЦ-1 или СВЦ-2. Концентрация ИЛ-6 не коррелировала с тяжестью ИКАНС. Концентрация ИЛ-1 у всех пациентов с СВЦ и ИКАНС не превышала норму. У 2 пациентов с ИКАНС концентрация ИЛ-6 в ликворе превышала таковую в крови (1372 против 114 пг/мл, 501 пг/мл против 59 пг/мл). Медиана продолжительности терапии ИКАНС составила 4,5 (2–11) сут. Симптомы ИКАНС сохранялись в среднем в течение 2 (1–5) сут. Лечение ИКАНС проводили у 2 пациентов монотерапией глюкокортикоидами (ГК), а у 3 пациентов — анакинрой, из них у 2 — в комбинации с ГК. Экстракорпоральная сорбция цитокинов у 2 пациентов с СВЦ-3 была начата при концентрациях ИЛ-6 12470 и 7280 пг/мл.

Заключение. Токсичность после терапии CAR-T-клетками наблюдали у 26% пациентов. Исследования СРБ и ИЛ-1 диагностически незначимы. Требуется мониторинг концентрации ИЛ-6 в крови и сопоставление концентраций ИЛ-6 в крови и ликворе при ИКАНС.

Никулина Е.Е.[1], Рисинская Н.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Габеева Н.Г.[1], Смирнова С.Ю.[1], Соловьева М.В.[1], Соловьев М.В.[1], Менделеева Л.П.[1], Сумцова О.В.[3], Мойсюк Я.Г.[3], Звонков Е.Е.[1,2], Судариков А.Б.[1]

ДЛИНА ФРАГМЕНТОВ СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК КАК ДИСКРИМИНИРУЮЩИЙ ПРИЗНАК ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. При исследовании свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) для целей диагностики важно учитывать степень ее фрагментации. Часть сцДНК образуется в результате апоптоза и имеет характерную длину фрагментов (~150 п.н.). Некроз приводит к высвобождению более длинных фрагментов ДНК. В случае онкогематологического заболевания в составе сцДНК могут присутствовать фрагменты как опухолевой, так и неопухолевой природы. Соотношение опухолевой и неопухолевой сцДНК может быть ассоциировано с различными фазами патологического процесса. Доля опухолевой сцДНК является в онкогематологии многообещающим, но еще не реализованным в полной мере кандидатным биомаркером.

Цель работы. Оценить вариабельность длины фрагментов сцДНК у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, у условно здоровых доноров и пациентов после трансплантации печени.

Материалы и методы. В исследование включены 4 группы: пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (ПМВКЛ, ДВККЛ), наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2023–2024 гг. (n = 59, группа 1); условно здоровые доноры (n = 27, группа 2); пациенты с множественной миеломой, наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2023–2024 гг. (n = 74, группа 3); пациенты отделения трансплантации печени ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (n = 64, группа 4). Выделение сцДНК из 1,5 мл плазмы проводили с помощью коммерческого набора «CF Extra» (Raissol

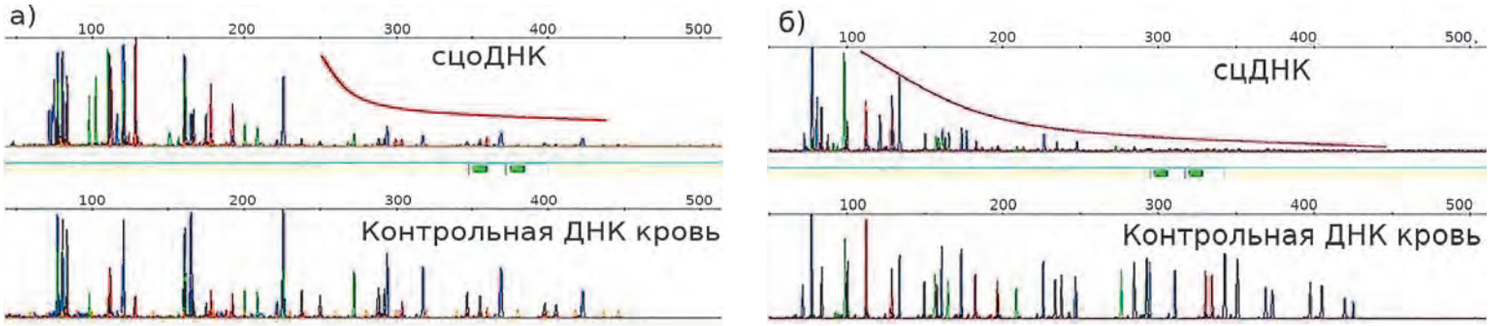


Рис. 1. STR-профиль сцДНК пациента с лимфомой (а) и пациента после трансплантации печени (б)

Bio, Россия). Эффективность амплификации фрагментов различной длины оценивали по результатам мультиплексной ПЦР с использованием набора COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия), по интенсивности флуоресценции ампликонов с помощью программного обеспечения GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США). Дисперсию интенсивности флуоресценции ампликонов разной длины (праймеры, меченные FAM) оценивали стандартными методами описательной статистики. Для сравнения параметра между группами применяли непараметрический критерий Краскела — Уоллиса.

Результаты и обсуждение. Фрагменты сцДНК при лимфопролиферативных заболеваниях оказались в среднем длиннее, чем при трансплантации печени. Этот эффект наиболее выражен при длине мишени в 130–200 п.н. Для более коротких (90–130) и более длинных (200–280) мишеней достоверных различий не выявлено (рис. 1 и 2).

Заключение. У пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями пул сцДНК, очевидно, представлен смесью опухолевой и неопухолевой ДНК. Наши данные указывают на то, что фрагменты сцДНК опухолевого происхождения длиннее таковых неопухолевого происхождения. Таким образом, исследование распределения фрагментов сцДНК по длине может быть использовано для оценки доли опухолевой сц ДНК. Изучение корреляции доли опухолевой сцДНК с клиническими параметрами заболевания перспективно в плане разработки новых диагностических и прогностических маркеров.

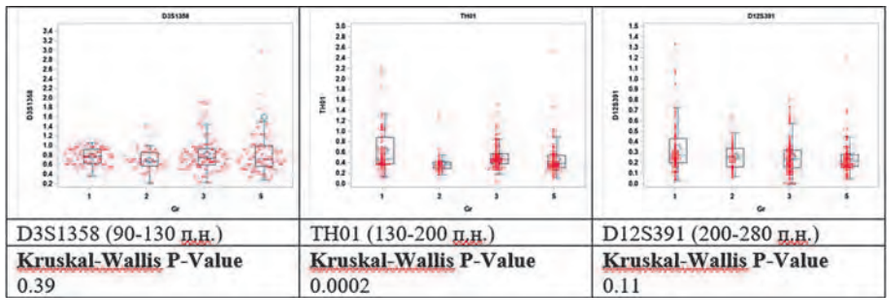


Рис. 2. Диаграмма вариабельности эффективности амплификации STR-маркеров разной длины в разных группах (1 — лимфомы, 2 — доноры, 3 — множественная миелома, 4 — трансплантация печени)

Осипова А.А., Слесарчук О.А., Шевелева П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Борисенко К.Э., Боровкова А.С., Быкова Т.А., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С РЕФРАКТЕРНОЙ ЦИТОПЕНИЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

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

Введение. Рефрактерная цитопения детского возраста (РЦД) — один из вариантов миелодиспластического синдрома (МДС) у детей, терапия может быть различной от тактики «наблюдай и жди» до терапии, которая позволяет привести к полному излечению — аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить факторы прогноза влияющие на результаты алло-ТГСК у детей с РЦД.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 20 детей (9 (45%) девочек, 11 (55%) мальчики), у которых РЦД развилась вследствие предшествующих врожденных нарушений иммунитета (группа 1) — 7 (синдром Костмана, синдром Швахмана — Даймонда — 2, синдром Вискотта — Олдрича — 1, синдром недостаточности GATA2 — 2, RAS-ассоциированное аутоиммунное лейкопролиферативное заболевание (RALD) — 1); клональной эволюции приобретенной апластической анемией (группа 2) (ПАА) — 8 ; *де novo* прогрессирующая цитопения с нарастанием зависимости от гемотрансфузий (группа 3) — 2, после предшествующей химиотерапии (группа 4) — 3. Медиана возраста на момент постановки диагноза 10 лет (1,0–18). Изменения кариотипа: моносомия 7-й хромосомы/изохромосома 7 — 8 (40%), нормальный кариотип у 6 пациентов (30%), другие цитогенетические изменения (del13q, трисомия 8) — 6 (30%). Медиана времени от постановки диагноза до алло-ТГСК составила 12,5 месяца (2–86). Источником гемопоэтических стволовых клеток у 16 (80%) пациентов был костный мозг (КМ), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 4 (20%). Трансплантация от HLA-совместимого родственного донора выполнена у 3 (15%), родственного гаплоидентичного — 3 (15%), HLA-совместимого неродственного донора — 11 (55%), HLA-частично совместимого неродственного донора (9/10) — 3 (15%). Миелоаблативный режим кондиционирования (РК) получили 7 пациентов (35%): на основе бусульфана — 2, треосульфана — 5; немиелоаблативный (РИК) — 13 (65%). Профилактика РТПХ с помощью посттрансплантационного циклофосфана ПТц — 8 (40%), АТГ— 12 (60%) случаев.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила месяца — 36 мес. Общая выживаемость (ОВ) — 71%. Однако имелось различие при сравнении ОВ в группах 1 vs группе 2 vs группе 3 vs группа 4 — 100% vs 33% vs 100% vs 100% (p = 0,028). Также на ОВ после алло-ТГСК повлиял возраст на момент постановки диагноза > 11 лет, ОВ 50%, < 11 лет — 81,5% (p = 0,040). Уровень ферритина на момент алло-ТГСК более 846 мкг/л, ОВ 50%; ферритин <846 мкг/л — 100%, p = 0,037. Трансплантационная летальность — 28%. Причины летальности в данной группе пациентов: у трех пациентов смертность, связанная с трансплантацией (TRM; n = 4), прогрессия заболевания (n = 1). У одного пациента развился костномозговой рецидив через 16 месяцев, выполнена повторная алло-ТГКС со сменой донора. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IVст. 27%.

Заключение. Алло-ТГСК — эффективный и излечивающий метод лечения для пациентов с РЦД. Данные результаты демонстрируют важность своевременной диагностики и выбора адекватной стратегии лечения, учитывая возраст пациента и уровень ферритина на момент трансплантации ввиду различий в ОВ в зависимости от предшествующих факторов развития заболевания.

Охота В.К.[1], Кохно А.В.[1,2], Чабаева Ю.А.[1], Моисеева Т.Н.[1], Обухова Т.Н.[1], Двирнык В.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ И ДЕЛЕЦИЕЙ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 5

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

Введение. Леналидомид — единственный таргетный препарат для лечения пациентов с миелодиспластическим новообразованием (МДС) с делецией длинного плеча хромосомы 5 (del(5q)). Гематологический ответ (ГО) достигается у 60–70% пациентов, цитогенетический ответ (ЦГО) регистрируется примерно у 30%. Длительность ГО по разным данным варьирует от 2 до 4 лет. Достижение ЦГО и независимость от трансфузий от эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ЭСКДК) могут ассоциироваться с длительным ГО.

Цель работы. Определить факторы, влияющие на достижение и сохранение ГО, бессобытийную выживаемость (БСВ), вероятность трансформации в острый лейкоз (ОЛ), общую выживаемость (ОВ).

Материалы и методы. С 2005 по 2025 год в НМИЦ гематологии наблюдались 85 пациентов с медианой (Me) возраста 63 (31–79) года, 71 (84%) были женщинами. Зависимы от трансфузий ЭСКДК были 69 (81%) пациентов. По классификации ВОЗ-2017 диагнозы были: МДС с изолированной del(5q) — 63 (74%), МДС-ИБ-1 — 14 (17%), МДС-ЛД — 1 (1%), МДС-МД — 5 (6%), МДС-МД-КС — 1 (1%), МДС/МПН — 1 (1%). По шкале IPSS-R к группе низкого риска отнесено 34 (40%) пациента, промежуточного — 45 (53%) и высокого — 6 (7%). Стандартное цитогенетическое исследование выполнено 83 (98%) пациентам, из них у 11 (13%) был нормальный кариотип, у 4 (5%) не было митозов. У 18 (21%) пациентов del(5q) была обнаружена методом FISH. Терапия леналидомидом в стандартном режиме 10 мг, внутрь, 1–21 дни проводилась 59 (69%) пациентам, в альтернативных режимах — 26 (31%). Оценка ГО и ЦГО проводилась по критериям IWG 2022. Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализа.

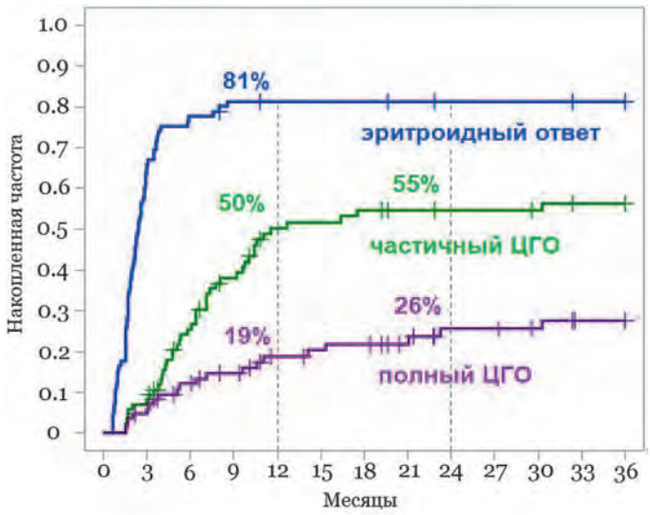


Рис. 1. Накопленная частота гематологического ответа и цитогенетического ответа

Результаты и обсуждение. Период наблюдения составил 2,2–178,2 (Me = 23,9) месяца. Трехлетняя ОВ составила 85%, пятилетняя ОВ — 78%. Длительность терапии леналидомидом была 1–146 (Me = 10) курсов. У 69 (81%) пациентов достигнут ГО, из них у 3 (4%) — малый ГО. Независимость от трансфузий ЭСКДК получена у 51 (74%) пациента. ГО был достигнут через 2,7–37,2 (Me = 8,8) недели. Длительность ГО была 3–60 (Me = 46) месяцев. Вероятность достижения ГО была выше при MCV ≥ 95 фл (p = 0,0026), МСН ≥ 32 пг (p = 0,07), число тромбоцитов ≥ 300×10^9/л (p = 0,05), концентрации ферритина сыворотки (ФС) <400 мкг/л (p = 0,08). К 12 месяцам от начала терапии накопленная частота полного и частичного ЦГО составила 19 и 50%, к 24 месяцам — 26 и 55%. Время достижения ЦГО было 1,6–46,9 (Me = 6,4) месяца. Достижение ЦГО не улучшало БСВ (p = 0,51). Трехлетняя БСВ составила 51%. Факторами, благоприятно влияющими на БСВ, были МСН ≥ 32 пг (63% vs 32%, p = 0,018), ФС <400 мкг/л (62% vs 31%, p = 0,092). При количестве бластных клеток (БК) <5% выявлена тенденция к снижению вероятности развития неблагоприятных событий (54% vs 34%, p = 0,141). Вероятность трансформации в ОМЛ в течение пяти лет составила 18%.

Заключение. Терапия леналидомидом высокоэффективна у пациентов с МДС и del(5q). Макроцитоз и гиперхромия эритроцитов, тромбоциты ≥ 300 ×10^9/л, нормальная концентрация ферритина сыворотки ассоциированы с достижением гематологического ответа, Me длительности которого составила 46 месяцев.

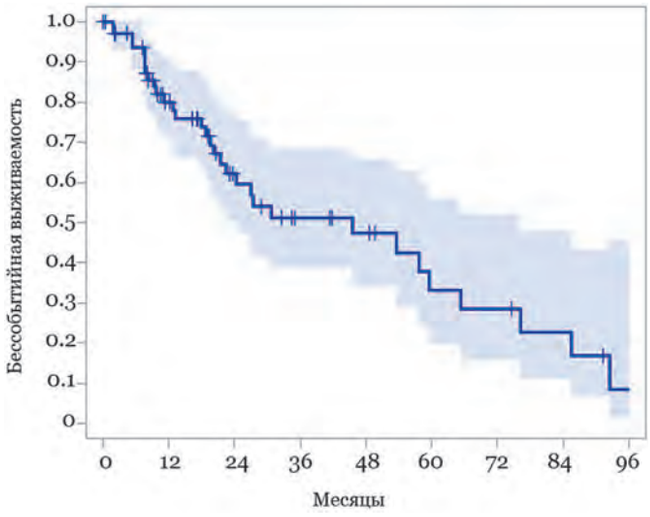


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость

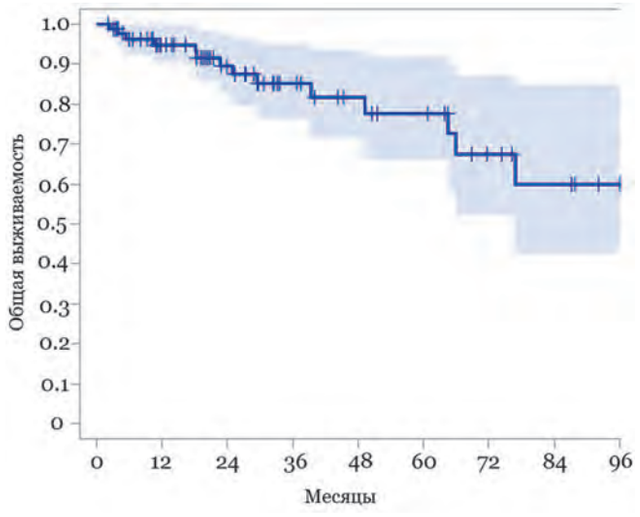


Рис. 3. Общая выживаемость

Пастухов Н.К.[1], Гранаткин М.А.[2], Персиянова Н.В.[3], Лагунова О.Р.[4], Каден М.В.[5], Мурзабекова М.А.[6], Старикова Е.В.[7], Бахтина В.И.[8], Эбзеева Р.Х.[9], Кудинова И.Ю.[10], Дедюхина К.С.[11], Зинина Е.Е.[12], Усанкин И.С.[13], Дубов В.С.[14], Гаммершмидт Ю.С.[15], Кунст М.А.[16], Абрамова В.С.[17], Любченко М.А.[18], Митина Т.А.[19], Винокурова А.Н.[20], Нечунаева И.Н.[21], Латыпова А.А.[22], Сердюк О.Д.[3], Бондаренко С.Н.[1], Кулагин А.Д.[1], Птушкин В.В.[2]

МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ВЕНЕТОКЛАКСА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы; [3]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» МЗ Краснодарского края; [4]ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»; [5]ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; [6]ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический диспансер»; [7]ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 2» МЗ Краснодарского края; [8]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; [9]РГБЛПУ «Карачаево-Черкесский онкологический диспансер им. С.П. Бутова»; [10]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул; [11]ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»; [12]Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского АО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; [13]ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская больница № 7»; [14]ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Владивосток, Россия; [15]ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; [16]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; [17]ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница»; [18]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; [19]ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; [20]ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1»; [21]ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2; [22]ГБУЗ «РКБ имени Г.Г. Куватова»

Введение. Комбинация венетоклакса (Вен) с гипометилирующими агентами (ГМА) или низкими дозами цитарабина (НДЦ) — стандарт терапии пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), которые не являются кандидатами для проведения высокодозной химиотерапии. Данные об использовании этого метода лечения в Российской Федерации фрагментарны и ограничиваются опытом отдельных центров.

Цель работы. В многоцентровом исследовании оценить результаты терапии на основе Вен в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ было включено 287 пациентов с впервые выявленным ОМЛ из 22 центров Российской Федерации, получавших в первой линии терапии Вен в сочетании с ГМА или НДЦ за период с 2019 по 2025 год. Медиана времени наблюдения, рассчитанная с помощью обратного метода Каплана — Мейера, составила 13 (0–63) месяцев. Основные характеристики когорты представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Ответ на терапию оценен у 280 пациентов. У 73% (n = 203) достигнут общий ответ, у 15% (n = 43) констатировано рефрактерное течение, 12% (n = 34) — умерли до оценки ответа. У 74% больных ответ достигнут после первого курса, у 21% — после второго, у 5% пациентов потребовалось 3 и более цикла для достижения ремиссии. При этом из 43 пациентов, признанных рефрактерными к биологической терапии, 17 (40%) получили только один курс и могли улучшить ответ при продолжении лечения. Потребность в сопроводительной терапии оценена у 129 пациентов. От 1-го к 4-му курсу отмечается тренд к снижению доли пациентов, зависимых от трансфузий эритроцитарной взвеси: 83, 49, 32 и 9%, трансфузий тромбоконцентрата: 75, 36, 26, 13%, терапии внутривенными антибиотиками: 77, 33, 17, 0%. 30- и 60-дневная летальность составила 7,8% (95%ДИ 5,2–11.6) и 14,8% (95%ДИ 11,1–19,6) соответственно. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 16 мес. (95% ДИ, 12–20), 2-летняя ОВ — 38% (95%ДИ 30–46). Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) — 10 мес. (95% ДИ, 8–14), 2-летняя БСВ — 31% (95%ДИ 24–39) (рис. 1). К двум годам кумулятивная частота рецидивов составила 46% (95%ДИ 36–55), безрецидивная летальность — 14% (95%ДИ 8–21). Аллогенная трансплантация костного мозга (ТГСК) была выполнена 38 (13%) пациентам с медианой возраста 57 (20–75) лет. Медиана времени от начала терапии Вен до алло-ТГСК составила 7,2 (1,6–20,7) мес. 31 (82%) пациенту выполнена ТГСК в ремиссии, 7 (18%) — на фоне утраты ответа. В модели регрессии Кокса ТГСК как фактор, зависимый от времени, значимо не влиял на выживаемость, ОВ: ОР 0,50 (95%ДИ 0,20–1,25; p = 0,14), БСВ: ОР 0,60 (95%ДИ 0,26–1,39; p = 0,23).

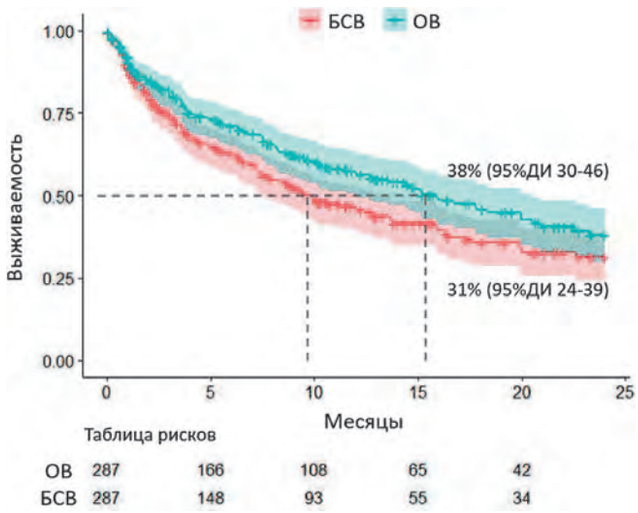


Рис. Общая и бессобытийная выживаемость

Заключение. В настоящем исследовании приведен российский опыт использования Вен в первой линии терапии ОМЛ. Частота достижения ответа, летальность, выживаемость сопоставимы с мировыми данными. После достижения ответа отмечается существенное снижение потребности в сопроводительной терапии.

Таблица. Характеристики пациентов

	n = 287
Медиана возраста, лет	66 [19; 88]
Вариант ОМЛ	
Первичный	216 (75%)
Связанный с предшествующим МДС/МПН	61 (21%)
Связанный с предшествующей терапией	10 (4%)
Режим терапии	
Венетоклакс + Азацитидин	169 (59%)
Венетоклакс + Децитабин	7 (2%)
Венетоклакс + НДЦ	97 (34%)
Тройные комбинации с ингибитором FLT3	14 (5%)
Медиана количества циклов	3 (1–42)

Петинати Н.А.[1], Дризе Н.И.[1], Покровская О.С.[1], Кузьмина Л.А.[1], Васильева А.Н.[1], Алешина О.А.[1], Смирнов И.П.[2], Побегуц О.В.[2], Арапиди Г.П.[2], Лагарькова М.А.[2], Паровичникова Е.Н.[1,3]

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА МИТОХОНДРИЙ В МСК БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. При острых лейкозах (ОЛ) и по мере их лечения изменяются свойства мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК). Нарушаются их физиологические функции, способность к поддержанию кроветворения, изменяется паттерн экспрессии генов, секретом и протеом. Изменяются также биогенез митохондрий (МТ).

Цель работы. Проанализировать энергетический метаболизм МТ в МСК больных ОЛ в дебюте заболевания и по мере лечения.

Материалы и методы. МСК выделяли стандартным методом из костного мозга пациентов, полученного во время диагностических пункций после подписания информированного согласия. В анализ

протеома МСК были включены 49 образцов МСК на 2–3-м пассаже из костного мозга 14 пациентов, из них 8 — с ОМЛ и 6 — с ОЛЛ (6 образцов в дебюте заболевания, 11 — в ремиссии и до алло-ТГСК, и 8 — через 1–3 месяца после алло-ТГСК). В качестве контроля использовались 24 образца МСК из костного мозга 8 здоровых доноров. Протеомный анализ проводили методом LC-MS/MS на масс-спектрометре Orbitrap Q Exactive HF-X. Из 5000 выявленных белков анализировали 302 митохондриальных белка.

Результаты и обсуждение. В дебюте у пациентов отмечается повышение уровня белков, участвующих в аэробном дыхании и окислительном фосфорилировании, в МТ МСК по сравнению с контрольной группой (SUCLG2, ATP5IF1A, ATP5IF1D, COX5B, NDUFB8). При достижении ремиссии наблюдается увеличение содержания других белков, связанных с клеточным дыханием (IDH3B, NDUFS3, SUCLG2, COXB5, CYC1). В ремиссии в МТ пациентов увеличивается количество белков, задействованных в процессе трансляции (AK2, AK4, MPRS7, MPRS14, MPRS10, MPRL3), что необходимо для синтеза белковых субъединиц, кодируемых МТ-геномом. Однако одновременно снижается уровень присутствия других белков, также участвующих в трансляции (MRPL18, MRPL3, MRPL34, MRPL50, MRPL55, MRPL9, MRPS10, MRPS14, MRPS27, MRPS28, MRPS7, MRPS9). Эти данные свидетельствуют о нарушении и дисбалансе белкового синтеза внутри МТ. Повышаются белки, связанные метаболизмом лекарственных препаратов, в том числе амидов (PDHX, ACAT1, PPT1 и белки рибосом МТ). Это может быть связано с проведенным лечением и указывает на процесс, не характерный для нормального метаболизма МТ. После алло-ТГСК уровень белков окислительного фосфорилирования и генерация метаболитов и энергии в МТ пациентов снижены по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдается снижение содержания транзиторных белков, необходимых для переноса различных молекул, включая жирные кислоты, аминокислот и нуклеотидов (АДФ и АТФ), через внутреннюю мембрану МТ (YARS2, ATP5IF1, ATP5IF1A, NDUFV2, COX7A2L, PRDX5). Этот транспорт имеет критическое значение для связи метаболических процессов в цитозоле с процессами внутри МТ. Уровень метаболизма жиров в МТ (белки PPT1, AK4, ACAT1, GLS) после алло-ТГСК повышен по сравнению с периодом до. После алло-ТГСК изменения в МТ пациентов значительны даже по сравнению фазой ремиссии.

Заключение. Совокупность этих изменений приводит к уменьшению выработки клеточной энергии и накоплению липидов, транспорту белков из цитозоля в МТ, что способствует серьезным метаболическим нарушениям и дисфункции МСК.

Петрова Л.М., Шнайдер А.А., Капорская Т.С., Князюк Н.Ф., Невмержицкий П.И., Дудин П.Е.

ПЛАН ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИХ ДЕЙСТВИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ

ГБУЗ «ИОКБ»

Введение. Для эффективного управления рисками в гематологическом отделении ГБУЗ «Иркутская ордена “Знак Почета” областная клиническая больница» (ГБУЗ «ИОКБ») реализован детальный план предупреждающих действий (ПД), направленный на минимизацию высокоприоритетных угроз. Он учитывает специфику отделения, категории риска, уровень опасности и закрепляет конкретных ответственных лиц.

Цель работы. Представить опыт ведения плана предупреждающих действий в гематологическом отделении ГБУЗ «ИОКБ».

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ «ИОКБ», Реестр рисков и план предупреждающих действий (рис.) за 2025 год.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим на конкретных примерах. В рамках борьбы с распространением полирезистентной флоры план предусматривает:

- строгое соответствие антибактериальной терапии (АБТ) действующим клиническим рекомендациям по результатам анализов;
- раннюю отмену АБТ при нормализации состояния пациента;
- ежедневную оценку возможности деэскалации АБТ;
- полный отказ от профилактического назначения АБТ;
- регулярное участие сотрудников в обучающих мероприятиях по рациональному применению антибиотиков;
- изоляцию пациентов с подтвержденной полирезистентной флорой.

При риске распространения коронавирусной инфекции и гриппа действуют следующие меры:

- повышенная настороженность персонала к симптомам, требующим обследования (в случае подозрения заболевания — мазок из носоглотки);
- изоляция пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию или грипп;
- цикличное заполнение в палаты;
- проведение санитарной обработки в соответствии с противовирусными нормами.

Для снижения риска профессионального выгорания разработаны мероприятия, направленные на поддержку сотрудников:

- равномерное распределение нагрузки на персонал;
- организация досуга и выездных мероприятий;
- прохождение ежегодных медосмотров;
- борьба с рутиной, внедрение современных протоколов работы и повышение квалификации;
- регулярные стимулирующие выплаты, выдвижение на получение грамот, благодарственные письма.

Заключение. План предупреждающих действий является живым рабочим инструментом: он обновляется, адаптируется под текущую ситуацию и позволяет сохранять высокий уровень безопасности и качества медицинской помощи пациентам гематологического профиля.

ЦОКБ — РЕЕСТР РИСКОВ И ПЛАН ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИХ ДЕЙСТВИЙ 2025
отделения гематологии

№ п/п	Категория риска	Название риска	Оценка риска (см. Матрицу рисков)				Предупреждающие действия (ПД)	Ответственный	Срок	Отметка о выполнении	
			Оценка возможного ущерба (1-5)	Оценка вероятности (1-5)	Оценка риска (Ущерб* Вероятность	Уровень риска (выбрать из списка)				Дата	Примечания
1	Медицинские	Геморрагический синдром тяжелой степени у пациентов в период постинтоксикационной миелодепрессии из-за	4	3	12	Высокий	Обеспечить планирование потребности в тромбоконцентрате на 7 дней вперед с оформлением заявки на НОСПК (через трансфузиологический кабинет НОКБ)	врач-трансфузиолог гематологического отделения	В ТЕЧЕНИЕ ГОДА		
2	Медицинские	Риск распространения коронавирусной инфекции, гриппа	4	4	16	Высокий	1. Настороженность мед/персонала на предмет риска новой коронавирусной инфекции: поступление, пациенты с наличием беспричинной лихорадки, не рецидивирующий характер, появление катаральных явлений - обследование (мазок из носоротоглотки) 2. Цикличное заполнение в палаты 3. Изоляция пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, грипп 4. Проведение санитарной обработки в соответствии с противовирусными нормами	Заведующий отделением	В ТЕЧЕНИЕ ГОДА		
3	Медицинские	Риск распространения полирезистентной флоры в отделении	5	4	20	Высокий	1. Назначение антибактериальной терапии в соответствии с рекомендациями ведения пациентов с фебрильной нетропенией по показаниям, в соответствии с локализацией очага инфекции, микробиологическим пейзажем отделения и результатом предварительных посевов (колонизация слизистых - ректальный мазок). 2. Ранняя отмена АБ терапии (при купировании инфекции, нормотермии, снижении	Заведующий отделением, старшая медицинская сестра	в ТЕЧЕНИЕ ГОДА		

Рис. Отрывок реестра рисков и плана предупреждающих действий 2025

Погосян К.Т.[1], Меликян А.Л.[1], Гилязитдинова Е.А.[1], Старченко С.Э.[1], Полушкина Е.С.[2], Куликов С.М.[1]

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С Ph-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ С УЧЕТОМ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «Научный центр акушерства и гинекологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Вопросы планирования беременности остаются актуальными для пациенток детородного возраста с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН). Ведение беременности при МПН требует особого подхода в связи с жизнеугрожающими рисками как для женщины, так и плода.

Цель работы. Анализ течения и исходов беременности у пациенток с Ph-негативными МПН в контексте прегравидарной подготовки и оценки рисков осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены женщины с установленным диагнозом Ph-негативного МПН, наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 по 2025 г., с беременностью на фоне МПН. В зависимости от наличия факторов высокого риска (тромбозы в анамнезе, кровотечение, связанное с МПН, гипертромбоцитоз ≥ 1500×10^9/л, отягощенный акушерский анамнез, тромбофилии, сахарный диабет, артериальная гипертензия, возраст >35 лет) пациентки были распределены по группам высокого и низкого риска.

Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ 164 беременностей у 122 женщин с диагнозом Ph-негативное МПН, из них с диагнозом эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — 63 (51,6%) пациентки с 80 (48,7%) беременностями, истинная полицитемия (ИП) — 40 (32,7%) пациенток с 56 (34.1%) беременностями, первичный миелофиброз (ПМФ) — 19 (15,5%) пациенток с 28 (17%) беременностями. Медиана возраста на момент наступления беременности составила 33 (18–46) года. Частота благоприятных исходов беременности варьировала в зависимости от нозологического варианта: при ЭТ — 78,8% (63/80), при ИП и ПМФ — в 55,3% (31/56) и 60,7% (17/28) соответственно. В общей группе МПН 67,7% (111/164) беременностей закончились родами живого ребенка. Акушерские потери (выкидыши, замершая беременность, мертворождение) наблюдались в 32,3% случаев (53/164). Распределение по нозологиям показало наиболее благоприятный профиль при ЭТ (15,6% акушерских потерь) по сравнению с ИП (35,7%) и ПМФ (32,1%). Высокий риск осложнений во время беременности был определен в 87 (53%) случаях. Была выявлена статистически значимая связь факторов с исходами беременности: в группе высокого риска доля живорождений была достоверно ниже (57,5% [50/87]), чем в группе низкого риска (79% [60/76]). Соответственно среди всех акушерских потерь на долю беременностей высокого риска пришлось 69,8% (37/53) случаев, а низкого риска — 30,2% (16/53). Статистический анализ подтвердил, что высокий риск осложнений беременности является значимым фактором неблагоприятного исхода беременности (ОШ = 2,8; 95% ДИ: 1,4–5,6; p = 0,004). Прегравидарная подготовка, включающая циторедуктивную, антиагрегантную терапию, была проведена в 84,7% случаев (139/164) и ассоциировалась с повышением частоты благоприятных исходов беременности: 70,5% (98/139) против 52% (13/25) в группе без дородовой подготовки. Данная разница не достигла общепринятого уровня статистической значимости (p = 0,068), но отмечается четкая тенденция к улучшению исходов (ОШ = 0,45, 95% ДИ: 0,19–1,07).

Заключение. Комплексный подход, включающий заблаговременную подготовку, тщательное планирование и индивидуальное ведение на основе оценки рисков, позволяет достичь благоприятного исхода беременности при МПН в 68% случаев.

Пономарев Р.В.[1,2], Белякова А.Д.[1], Шатохина Е.А.[1], Карпова И.В.[1], Пшеничникова О.С.[1], Селиванова Д.С.[1], Сурин В.Л.[1], Лукина Е.А.[1]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НАСЛЕДСТВЕННАЯ ЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ ПОРФИРИЯ

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

Введение. Наследственная эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с мутацией гена UROS, кодирующего уропорфириноген III-синтетазу — фермент биохимического цикла образования гема. Распространенность заболевания составляет менее 1 случая на 1 млн новорожденных. К основным проявлениям болезни Гюнтера относят фоточувствительность, поражение кожи, гипертрихоз, эритродонтию, а также гемолитическую анемию. Специфической терапии эритропоэтических порфирий не разработано, поддерживающая терапия направлена на облегчение симптомов и коррекцию осложнений.

Цель работы. Описание клинического случая пациента с наследственной эритропоэтической порфирией.

Материалы и методы. Пациент С., 40 лет, впервые обратился к гематологу в связи с отклонениями в гемограмме (тромбоцитопения легкой степени, ретикулоцитоз) и спленомегалией для уточнения диагноза. Диагноз эритропоэтической порфирии установлен дерматологами в возрасте 3 лет на основании повышения содержания порфиринов в эритроцитах, плазме крови и моче. Заболевание в детском и юношеском возрасте протекало в виде фотодерматоза: появление везикул и булл под воздействием ультрафиолетовых лучей. На момент обращения поражение кожи представлено преимущественно гиперпигментацией, уплотнением кожных покровов на открытых участках тела, деформацией и мутиляцией мягких и хрящевых тканей в области ушных раковин, кистей рук, носа. Отмечается выраженный

Рис. 1. Мутиляция мягких и хрящевых тканей в области ушных раковин

Рис. 2. Склеродермоподобные изменения кожи кистей, ногтевых пластин с мутиляцией фаланг пальцев

Рис. 3. Флюоресценция образца мочи в ультрафиолетовом свете

гипертрихоз лица — линия роста бороды переходит на скуловую область. Регистрируются склеродермоподобные изменения кожи кистей, ногтевых пластин с мутиляцией фаланг пальцев (характер поражения кожи представлен на рис. 1 и 2). Моча окрашена в красный цвет.

Результаты и обсуждение. Диагноз наследственной эритропоэтической порфирии верифицирован результатами количественного биохимического исследования мочи (повышение общих порфиринов до 108 норм, при нормальных показателях порфобилиногена и АЛК) и молекулярно-генетического исследования гена UROS (компаунд-гетерозиготные мутации в экзоне 9 (NM_000375.3):c.563G>A и экзоне 10 (NM_000375.3):c.693_700delinsCCACC). Зарегистрировано ярко-розовое свечение мочи под воздействием ультрафиолетового света лампы Вуда (рис. 3). Гематологическая манифестация заболевания представлена хроническим гемолизом эритроцитов при отсутствии анемии (Hb 150 г/л, абсолютный ретикулоцитоз — 191×10^9/л, непрямая гипербилирубинемия, истощение гаптоглобина, повышение активности ЛДГ, умеренная спленомегалия 161×49 мм), тромбоцитопенией легкой степени — 108×10^9/л, вторичным дефицитом фолатов. Рекомендована метаболическая терапия, обработка кожи увлажняющими средствами, солнцезащитными кремами.

Заключение. Представлено первое описание биохимической и молекулярно-генетической верификации диагноза наследственной эритропоэтической порфирии у взрослого пациента в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Пономарев Р.В.[1,2], Данишян К.И.[1], Соболева О.А.[1], Карпова И.В.[1], Двирнык В.Н.[1], Лукина Е.А.[1]

ЭТИОЛОГИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО АНАЛИЗА

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

Введение. Частота анемии у пациентов в предоперационном периоде варьирует, по данным различных исследований, в диапазоне от 12 до 70%, при этом абсолютный дефицит железа регистрируется у 60–75% пациентов с предоперационной анемией. Данные метаанализов свидетельствуют о наличии ассоциации между анемией в предоперационном периоде и увеличением продолжительности госпитализации, повышением показателей внутрибольничной и отдаленной летальности, а также повышенным риском развития периоперационных осложнений, преимущественно связанных с ишемическим поражением сердца, головного мозга и почек. В связи с этим своевременные диагностика и коррекция анемии являются важными аспектами предоперационной подготовки пациента.

Цель работы. Определение этиологический структуры анемии в предоперационном периоде у пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В анализ включены 279 пациентов, госпитализированных в отделение хирургии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 01.01.2023 по 30.04.2023. Медиана возраста пациентов составила 57 (19–87) лет, в распределении по полу незначительно преобладали женщины (52%). В рамках предоперационного обследования выполнялось исследование общего анализа крови, параметров метаболизма железа, основных биохимических параметров крови (маркеры гемолиза, белково-синтетической функции печени, функции почек), оценка статуса воспаления (концентрация СРБ).

Результаты и обсуждение. Анемия (снижение концентрации гемоглобина <130 г/л у мужчин, <120 г/л у женщин) зарегистрирована у 30% пациентов (М — 45%, Ж — 55%). При распределении по степени тяжести преобладала легкая анемия (68% пациентов), реже диагностировалась умеренная и тяжелая анемия (27 и 5% соответственно). У пациентов с предоперационной анемией основными гематологическими диагнозами являлись лимфопролиферативные заболевания (33% пациентов), другие клональные заболевания системы крови (17%), гемолитические анемии (8%), иммунная тромбоцитопения (5%), коагулопатии (2%), у 35% больных заболевание системы крови (помимо анемии) отсутствовало. В этиологической структуре анемий преобладали анемия хронических заболеваний (42% пациентов) и железодефицитная анемия (26%), реже регистрировалась гемолитическая анемия (8%), анемия, ассоциированная с хронической болезнью почек (6%), постгеморрагическая анемия без маркеров абсолютного дефицита железа (5%) и другие причины (постцитостатическая анемия, вытеснение эритроидного ростка на фоне опухолевой инфильтрации и др.). У 7% пациентов зарегистрирован латентный дефицит железа.

Заключение. Представленный анализ демонстрирует значительный вклад железодефицитного эритропоэза в структуру предоперационной анемии у пациентов гематологического профиля. Однако в отличие от общей популяции у пациентов с заболеваниями системы крови перераспределительный (функциональный) дефицит железа регистрируется чаще, чем абсолютный, что принципиально влияет на тактику коррекции анемии в этой когорте пациентов.

Попова А.В., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Сейдалиева К.Р., Обухова Т.Н., Менделеева Л.П.

РОЛЬ ДЕЛЕЦИИ КОРОТКОГО ПЛЕЧА 1 ХРОМОСОМЫ (1P) У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

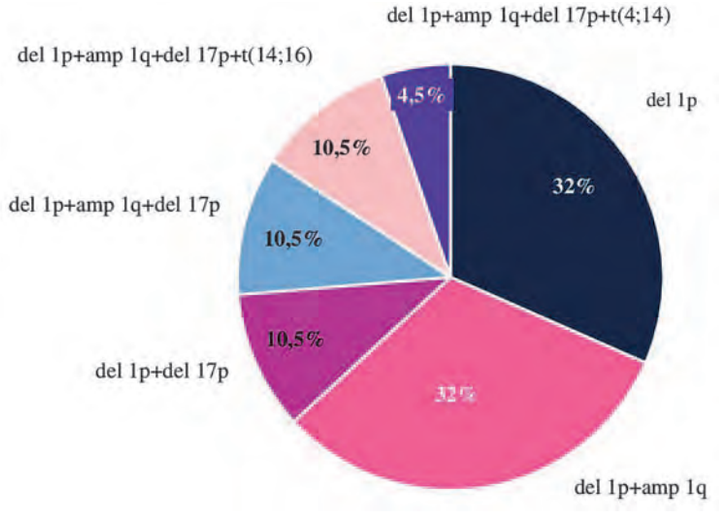


Рис. Характеристика цитогенетических аномалий у пациентов с делецией 1p

Введение. Несмотря на значительный прогресс в терапии множественной миеломы (ММ), достигнутый благодаря внедрению новых препаратов, увеличению трансплантационной активности, заболевание характеризуется прогрессирующим и рецидивирующим течением. Ключевыми проблемами являются генетическая гетерогенность, субклональная эволюция и развитие лекарственной резистентности. По данным ряда исследований, наличие делеции 1p (del 1p) ассоциировано с неблагоприятными параметрами глубины и продолжительности ответа на терапию, в том числе при использовании современных таргетных препаратов.

Цель работы. Оценить прогностическую значимость del 1p у больных множественной миеломой

Материалы и методы. В исследование за период с 2019 по 2025 г. включен 221 пациент с впервые выявленной ММ. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG (2014), комплексную оценку цитогенетического профиля проводили методом FISH. Первая линия индукции включала схемы на основе леналидомида и бортезомиба; 3 пациентам в программу терапии интегрирован даратумумаб. В 9 случаях (47%) выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Оценку противоопухолевого

ответа проводили согласно критериям IMWG (2016) по завершении индукции, на 100-й день ауто-ТГСК, и далее каждые 3–6 месяцев.

Результаты и обсуждение. Делеция 1p выявлена у 19 (9%) пациентов в возрасте 34–75 (медиана 57) лет. На момент диагностики в 74% случаев зафиксированы продвинутые стадии заболевания: III ст. по R2-ISS — у 11 (58%), IV ст. — у 3 больных (16%). Экстрамедуллярные плазмоцитомы выявлены у 3 (16%) пациентов. Изолированная del 1p зафиксирована в 6 случаях (32%). У большинства пациентов детектирована комбинация del 1p с другими цитогенетическими аномалиями: амплификацией 1q (amp 1q) — 32%, делецией 17p (del 17p) — 10,5%, обеими аномалиями — 10,5%. Комплекс из del 1p, t(14;16), del 17p, amp 1q выявлен в 10,5%, комбинация del 1p, t (4;14), amp 1q — в 4,5% случаев. Характеристика цитогенетических аномалий у пациентов с del 1p представлена на рисунке. По завершении индукции частота общего ответа составила 90% (n = 17): строгая полная и полная ремиссия (сПР + ПР) — у 5 пациентов (30%), очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) — в 4 (23%), частичная ремиссия (ЧР) — в 6 случаях (35%). У 2 больных констатирована первичная рефрактерность, потребовавшая проведения 2-й линии терапии. При оценке ответа на +100-й день ауто-ТГСК (n = 8) частота сПР + ПР увеличена с 3 (37,5%) до 5 случаев (62,5%), в 2 случаях ответ углублен до ОХЧР, у 1 пациента сохранялась ЧР. При медиане наблюдения 25 мес. прогрессия или рецидив зафиксированы у 8 (47%) из 17 пациентов, в том числе у 4 — после ауто-ТГСК. Медиана времени до прогрессии оказалась больше при выполнении ауто-ТГСК по сравнению с некандидатами на ауто-ТГСК: 17 против 7,5 мес.

Заключение. Делеция 1p является прогностическим маркером, ассоциированным с продвинутыми стадиями заболевания, более частым развитием экстрамедуллярных плазмоцитом, комбинациями с цитогенетическими аномалиями высокого риска, высокой частотой прогрессирования. Выполнение ауто-ТГСК позволяет углубить противоопухолевый ответ, однако полностью не нивелирует влияние аномалии на долгосрочные исходы

Похабов Д.С., Жибурт Е.Б.

РЕИНФУЗИЯ КРОВИ: ПРИМЕНЕНИЕ И ЭКОНОМИКА

Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова

Введение. Интра- и послеоперационная реинфузия аутологичных эритроцитов может снизить потребность и объем аллогенной трансфузии и соответственно риск побочных реакций, связанных с переливанием донорской крови. Учет реинфузий как отдельной медицинской услуги не ведется. В таблицу 3200 формы № 30 включают число пациентов, которым было проведено переливание трансфузионных средств. Из них выделяют пациентов с проведенными аутогемотрансфузиями. Статистические материалы о деятельности здравоохранения содержат обобщенные данные о количестве реципиентов и переливаний крови, но не содержат данных о количестве аутогемотрансфузий вообще и реинфузий в частности.

Цель работы. Оценить частоту применения реинфузии, опыт оплаты этой медицинской услуги.

Материалы и методы. Изучили:

- цену закупок комплектов для реинфузии (в долларах США) всех поставщиков (США, Англия, Германия, Италия, Франция, Япония, Китай, Австралия), структурировав данные согласно Системе для классификации случаев госпитализации (Diagnosis Related Group, DRG) в 2022 году [10];
- количество комплектов для реинфузии (в рублях) всех поставщиков по данным сайта госзакупок (goszakukpi.ru) в 2023 году;
- количество пациентов, выписанных из стационаров России и Пироговского центра;
- количество реинфузий в Пироговском центре и США;
- цену реинфузии в субъектах Российской Федерации, указанную в генеральном тарифном соглашении, предусматривающем размер и структуру тарифов на оплату медицинской помощи, оказываемой в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования (методом белых конвертов выбраны 8 субъектов Российской Федерации).

Результаты и обсуждение. Сопоставили частоту реинфузий в Пироговском центре, России и США. Современная величина этого показателя составляет 120–130 процедур в расчете на 100 000 госпитализаций. При изучении генеральных тарифных соглашении, размещенных на официальных сайтах ТФОМС субъектов РФ в сети Интернет, выявлены следующие цены реинфузии:

- Владимирская область: 51 860,7 руб.
- Воронежская область: 56 033,8 руб.
- Самарская область: 57 407,9 руб.
- Саратовская область 57 465,40 руб.
- Ставропольский край: 57 580,2 руб.
- Алтайский край: 62 554,6 руб.
- Новосибирская область: 65 509, 49 руб.
- Санкт-Петербург: 83 505,0 руб.

Заключение. Количество реинфузий в России возрастает и в 2023 году достигло 126,4 процедуры на 100 000 госпитализаций. Чаще реинфузии выполняются: в России — при кардиохирургических (50%) и акушерских (30%) операциях, в других развитых странах — при кардиохирургических (46%) и ортопедических (42%) операциях. Тариф системы ОМС на реинфузию в регионах России в 2024 году составил 60 915,37 ± 10 441,29 рубля.

Ражаева М.У., 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.

ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОМ АППАРАТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А, НАХОДЯЩИХСЯ НА ТЕРАПИИ ЭМИЦИЗУМАБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время большое количество пациентов находится на профилактической терапии эмицизумабом. Нами накоплен уже большой опыт ведения таких пациентов при оперативных вмешательствах на опорно-двигательном аппарате.

Цель работы. Показать особенности ведения пациентов с гемофилией А (ГА) на терапии эмицизумабом в периоперационном периоде.

Материалы и методы. Операции на опорно-двигательном аппарате выполнены 61 пациенту в возрасте от 16 до 61 года (средний возраст 39 лет) с тяжелой формой ГА, находящихся на профилактической терапии эмицизумабом. Из них с ингибиторной формой ГА (ГАИ) было 14 пациентов. Всего выполнено 114 оперативных вмешательств: 58 операций высокой степени риска (19 из них у больных с ГАИ) и 56 — невысокой степени риска (10 из них у больных с ингибитором). Высокой степени риска оперативные вмешательства были в объеме первичного и ревизионного эндопротезирования суставов, ампутация нижней конечности в средней трети бедра, остеосинтез перипротезного перелома, экстирпация псевдоопухоли и другие. Всем пациентам с ГА при оперативных вмешательствах высокой степени риска в периоперационном периоде проводили гемостатическую терапию препаратами фактора VIII в стандартных дозировках, быстро переходя на однократное введение в сутки. У больных с ГАИ в периоперационном периоде гемостаз осуществляли эптаког альфа активированным (rFVIIa). Интраоперационно rFVIIa вводили по 90 мкг/кг каждые 2 часа. После операции rFVIIa вводили по 90 мкг/кг каждые 3 часа в течение 2–3 дней, далее постепенно

увеличивая интервалы между введениями до 4–6 часов. 2 больным с ГАИ гемостаз осуществлялся антиингибиторным коагулянтным комплексом по 40 МЕ/кг каждые 12–24 часа. Для контроля гемостаза применяли хромогенный анализ определения фактора VIII и ингибитора с бычьими реагентами и тромбоэластографию (ТЭГ).

Результаты и обсуждение. Во всех случаях были достигнуты хорошие функциональные результаты. Не было зарегистрировано ни одного случая тромботических осложнений. При оперативных вмешательствах высокой степени риска интраоперационная кровопотеря была от минимальной до 1200 мл (средняя кровопотеря 333,4 мл, медиана составила 275). 11 больным (18,7%) потребовались дополнительные трансфузии компонентов крови. В 9 случаях (8 из них у больных с ГАИ) в послеоперационном периоде развились напряженные гематомы в области оперированного сустава. При малых оперативных вмешательствах кровопотеря была минимальной, дополнительные трансфузии компонентов крови не требовались. Данные ТЭГ не у всех пациентов соответствовали клинической картине. Пациентам в периоперационном периоде потребовалось меньшее количество FVIII и препаратов с шунтирующими механизмами действия, чем при аналогичных операциях у пациентов, не находящихся на терапии эмицизумабом.

Заключение. Отмечены трудности в лабораторной оценке гемостаза у пациентов, находящихся на профилактической терапии эмицизумабом. Эффективность проводимой терапии в основном оценивали по клинической картине. Всем пациентам при оперативных вмешательствах высокой степени риска необходимо проводить дополнительную гемостатическую терапию во время всего периоперационного периода.

Рисинская Н.В.[1], Старченко С.Э.[1], Чабаева Ю.А.[1], Абдулпатахов А.Ш.[1], Котова Е.С.[1], Суримова В.А.[1], Бессмертный Д.К.[1], Кашлакова А.И.[1], Васильева А.Н.[1], Фидарова З.Т.[1,3], Алешина О.А.[1], Юшкова А.А.[1], Дубова О.Е.[1], Никифорова К.А.[1], Капранов Н.М.[1], Гальцева И.В.[1], Пономарева А.С.[2], Канивец И.В.[2], Коростелев С.А.[2], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,3]

АССОЦИАЦИЯ КОПИЙНО-НЕЙТРАЛЬНОЙ ПОТЕРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ 12Q21.32 С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ООО «ГЕНОМЕД»; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. В недавней работе по оценке дополнительных молекулярных факторов прогностического риска у пациентов с ОМЛ группы промежуточного прогноза была отмечена ассоциация копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cn-LOH) 12q21.32 с недостижением ремиссии после первого курса клинического протокола ОМЛ-21 [Бессмертный, 2025]. У большинства пациентов данная аберрация встречалась не только в опухолевой ткани, но и в парных образцах без опухолевого поражения, что заставило нас задуматься о природе данного явления.

Цель работы. Охарактеризовать встречаемость cn-LOH 12q21.32 при острых лейкозах (ОМЛ, В-ОЛЛ, Т-ОЛЛ), оценить связь с заболеванием и ответом на терапию, а также определить популяционную частоту этого события в группе лиц без онкогематологического анамнеза и наличие внутри этого региона аллельного дисбаланса гетерозиготных маркеров, подтверждающего соматическую природу события.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов с острыми лейкозами: 37 Ph-негативных В-ОЛЛ, 38 Ph-негативных Т-ОЛЛ, получавших лечение по протоколу RALL-2016m (2017–2023), и 35 пациентов с впервые выявленным ОМЛ промежуточного риска, лечившихся по протоколу ОМЛ-2021, а также 200 контрольных лиц без онкогематологических заболеваний, прошедших сопоставимый хромосомный микроматричный анализ (ХМА). ХМА выполняли с использованием массива CytoScan™ HT-CMA (Thermo Fisher Scientific, США); данные анализировали с помощью Chromosome Analysis Suite (ChAS v4.3.0.71). Категориальные переменные суммировали в виде частот и сравнивали с помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат; непрерывные распределения сравнивали с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Статистический анализ проводили в Python 3.12.4 и SAS 9.4.

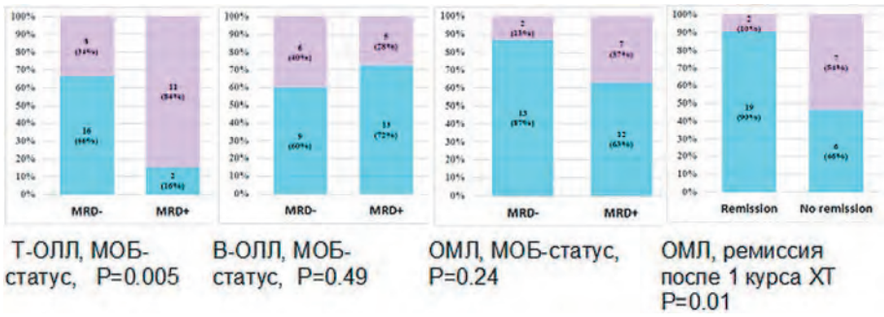


Рис. 1. Ассоциация МОБ-статуса у пациентов с Т-ОЛЛ, В-ОЛЛ, ОМЛ с cn-LOH 12q21.32. Для ОМЛ дополнительно приведена диаграмма распределения cn-LOH 12q21.32 среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии после первого курса химиотерапии

Рис. 2. Графическое представление пошаговой оценки аллельного дисбаланса в гетерозиготных SNP-маркерах региона 12q21.32

Результаты и обсуждение. Cn-LOH 12q21.32 была достоверно более частой при Т-ОЛЛ (17 пациентов из 38, 45%), чем в контроле (53 человека из 200, 27%; ОШ = 0,4, 95% ДИ 0,2–0,9, p = 0,02) и ассоциирована с МОБ-позитивным статусом (ОШ = 11, 95% ДИ 2–62, p = 0,005), тогда как в В-ОЛЛ (10 из 37 пациентов,27%) и ОМЛ (9 из 35, 26%) частота события была близкой к популяционной и не связана с МОБ-статусом (рис. 1). Однако cn-LOH 12q21.32 была достоверно ассоциирована с недостижением ремиссии при ОМЛ (p = 0,01). При исследовании явления аллельного дисбаланса в локусе 12q21.32 мы проанализировали данные 26 человек из контрольной выборки с cn-LOH 12q21.32 и 26 без нее из общей партии ХМА (чтобы нивелировать приборную ошибку). Был установлен значимо повышенный аллельный дисбаланс в группе с cn-LOH (*U*-критерий Манна — Уитни, p = 0,003), что свидетельствует в пользу соматического события, а не герминального гомозиготного варианта (рис. 2).

Заключение. Данная cn-LOH обнаруживается у 45% пациентов с Т-ОЛЛ и примерно у четверти пациентов в других группах и ассоциирована с МОБ-позитивным статусом при Т-ОЛЛ и недостижением ремиссии при ОМЛ. Наличие cn-LOH 12q21.32 и соответствующего аллельного дисбаланса у условно здоровых лиц указывает с большей вероятностью на постзиготическое событие, возможно, даже на клональное кроветворение, чем на герминальное гомозиготное наследование мажорного аллеля, хотя и не исключает его.

Рогожкина Д.С.[1], Волкова С.А.[2], Кудрина А.С.[1]

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЛБ-22 В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА

[1]ГБУЗ НО «БСМП г. Дзержинска»; [2]ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — агрессивная лимфома из В-клеток герминального центра, преимущественно с экстранодальной локализацией, гиперэкспрессией белка c-MYC и 100% пролиферативной активностью (Ki-67). Наибольшую эффективность в РФ показала программа риск-адаптированной терапии по протоколу ЛБ-22.

Цель работы. Представить случай лечения пациента с С83.7 по протоколу ЛБ-22 в гематологическом отделении ГБУЗ НО «БСМП г. Дзержинска».

Материалы и методы. Мужчина, 45 лет, диагноз: лимфома Беркитта, III ст. по Murphy, высокий риск BL-IPI, высокий риск по NCCN. Исследование биоптата новообразования желудка (дата биопсии 31.01.2025): гистология и иммуногистохимия (21.02.2025), FISH-исследование срезов парафиновых блоков (24.02.2025). ПЭТ-КТ (09.02.2025; 15.07.2025).

Результаты и обсуждение. 31.01.2025 экстренно госпитализирован в хирургическое отделение с болевым синдромом в эпигастральной области. Снижение веса на 10 кг за 1,5 месяца, анемия I ст., ЛДГ 534 Е/л (2.6N). ФГДС: инфильтративно-язвенное новообразование 5×4 см. Консервативное лечение. 09.02.2025. ПЭТ/КТ: неравномерное полуциркуляторное утолщение стенок желудка (по малой кривизне, передней стенке, частично по большой кривизне в н/3 желудка) до 85 мм. На протяжении 117 мм, с гиперфиксацией РФП SUVmax 15.13 с распространением в парагастральную клетчатку, с распространением на тело поджелудочной железы, с выраженной компрессией. Межаортокавальный л/у до 11 мм по КО, SUVmax 5.5 (рис. а, б, в).

21.02.2025. Гистология и ИГХ: фрагменты слизистой желудка с наличием в собственной пластинке диффузного инфильтрата из компактно расположенных клеток среднего размера с овальными ядрами с гранулярным хроматином, высокой митотической активностью. При ИГХ клетки инфильтрата экспрессируют CD20, CD10 в ядрах BCL-6 и не экспрессируют CK-PAN, Циклин D1. Ki-67+ в 100% клеток.

24.02.2025. FISH исследование: обнаружена транслокация MYC 8q24; транслокации BCL6 3q27 и BCL2 18q21 — не обнаружены.

25.02.2025–27.02.2025. Предфаза: циклофосфамид + дексаметазон.

В 0-й день каждого блока проводилась профилактика нейролейкемии.

28.02.2025–10.05.2025. R-mNHL-BFM-90 Блок A/C № 4.

Гематологическая токсичность: пнемия 3 ст. — 1–4 курс; тромбоцитопения 4 ст. — 1–4 курс (носовое кровотечение — 3 курс); миелотоксический агранулоцитоз 1–4 курс.

Негематологическая токсичность: фебрильная нейтропения; мукозит 1–2 ст.; энтеропатия 1 ст.; гепатотоксичность 1 ст.; ОПП (CKD-EPI: 24 мл/мин) — 2 курс, разрешившаяся без ЗПТ.

25.06.2025. После окончания терапии выполнено ФГДС с определением В-клеточной клональности: клональность не выявлена.

15.07.2025. ПЭТ/КТ: очагов патологического метаболизма ФДГ не обнаружено. Полный метаболический ответ, Deauville — 2 (рис. 2а, 2б).

Наблюдение с начала терапии 9 месяцев. Сохраняется полный ответ без признаков прогрессирования (на 12.11.2025).

Заключение. Лимфома Беркитта — потенциально излечимое заболевание при применении высокодозной иммунохимиотерапии. Представленный случай продемонстрировал воспроизводимость и эффективность лечения по протоколу ЛБ-22 в гематологическом отделении медицинской организации 2-го уровня.

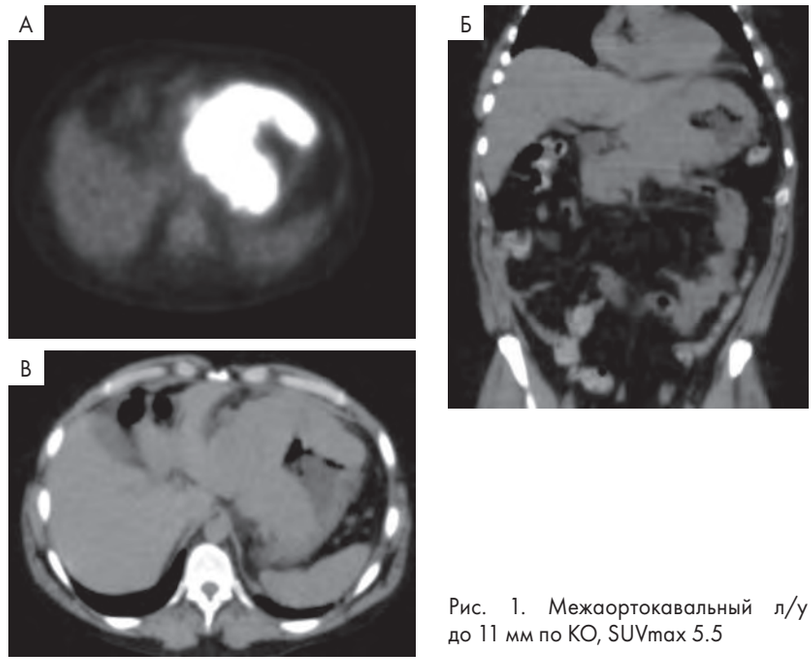


Рис. 1. Межаортокавальный л/у до 11 мм по КО, SUVmax 5.5

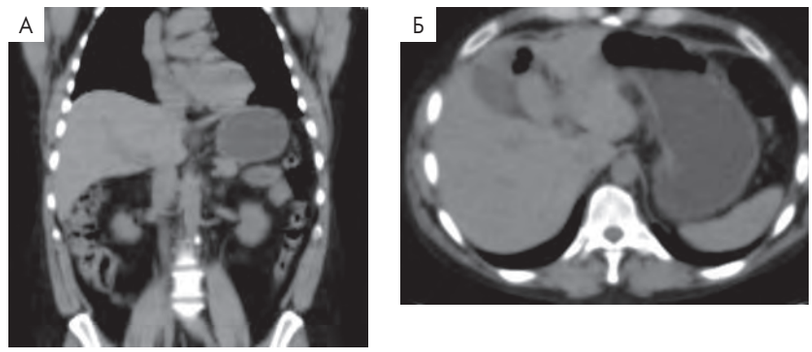


Рис. 2. Полный метаболический ответ, Deauville-2

Рогожкина Д.С.[1], Кудрина А.С.[1], Самарина И.Н.[1], Волкова С.А.[2]

ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДВККЛ): РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В 2023–2025 гг.

[1]ГБУЗ НО «БСМП Г г. Дзержинска»; [2]ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. ДВККЛ — самый частый вид агрессивных В-клеточных лимфом, характеризующийся высокой гетерогенностью клинических проявлений и исходов иммунохимиотерапии (ИХТ). В общей когорте пациентов подавляющее большинство составляют пациенты старших возрастных групп, что исключает возможность интенсификации терапии. Прогноз заболевания основан на оценке IPI, клеточного происхождения опухоли, наличия реаранжировок генов *MYC, BCL-2, BCL-6*.

Цель работы. Анализ результатов диагностики и лечения ДВККЛ в реальной клинической практике гематологического отделения ГБУЗ НО «БСМП г. Дзержинска».

Материалы и методы. С 11.2023 по 11.2025 пролечено 25 пациентов: М — 15: медиана возраста 68 лет (32–70); Ж — 11: 76 лет (48–88). Диагноз С83.3 установлен по результатам гистологии и ИГХ (Ki-67 во всех случаях > 85%). В 16 случаях (64%) определен подтип по клеточному происхождению опухоли: GCB-9 (56%),

nonGCB-*7* (*44*%). По IPI (1–2) — 9 (36%), IPI (3–5) — 16 (64%). Экстранодальные поражения выявлены у 21 (84%) пациента. ECOG: 0–1 — *n* = 21 (84%), 2 — *n* = *4* (16%). В лечении применяли высокодозную (ВД) ИХТ: R-mNHL-BFM-90, *n* = *4* (16%), М — 2, Ж — 2, возраст 53 (32–65), CHOP-подобные режимы — *n* = 21: R-da-EPOCH — *n* = 5 (20%), М — 5, возраст 64 (48–71), R-CHOP — *n* = 12 (48%), М — 5, Ж — *7*, возраст *74* (48–80), R-CHOPmini — *n* = *4* (16%), М — 2, Ж — 2, возраст 83 (73–88). Статистическая обработка данных: программное обеспечение для работы с файлами Exl и Statistica12. Оценка эффективности осуществлена методом построения кривых выживаемости без прогрессии (ВБП) и общей (ОВ) по Каплану — Мейеру.

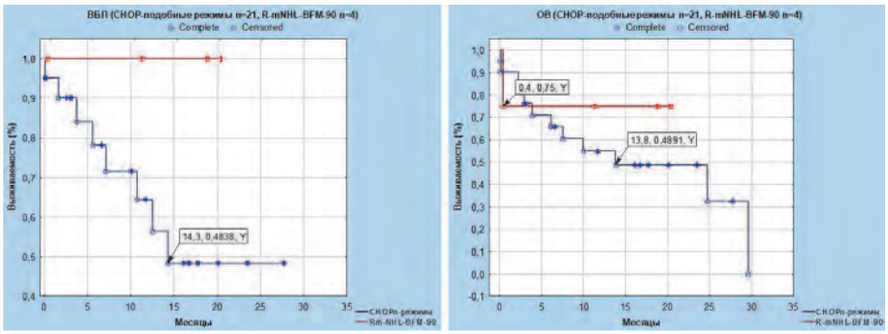


Рис. 1. ВД ИХТ (R-mNHL-BFM-90) в 1-й линии показала значимо лучшие результаты ВБП и ОВ по сравнению с CHOP-подобными режимами ИХТ

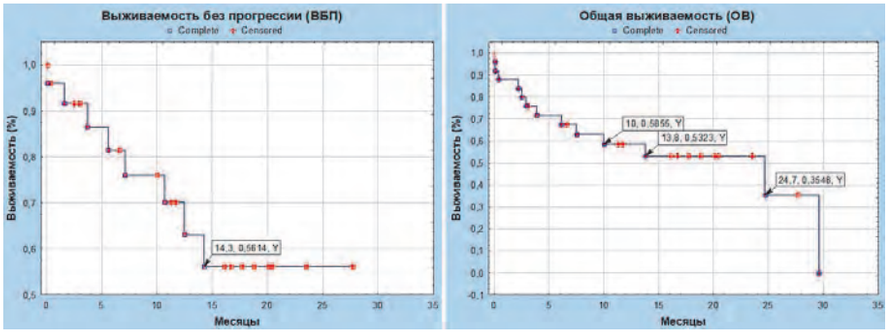


Рис. 2. ВБП в общей популяции после 14 месяцев выходит на плато с вероятностью 56%

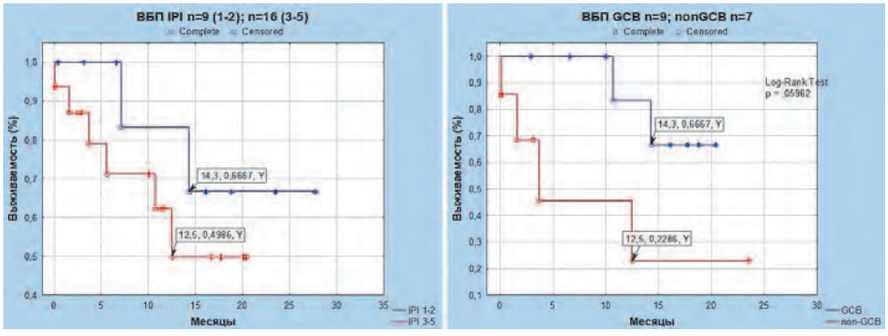


Рис. 3. ВБП и ОВ продемонстрировали статистически значимые тенденции

Результаты и обсуждение. ВД ИХТ (R-mNHL-BFM-90) в 1-й линии показала значимо лучшие результаты ВБП и ОВ по сравнению с CHOP-подобными режимами ИХТ (рис. 1). При ВД ИХТ кривая ВБП имеет вид прямой. Один пациент умер от острой хирургической патологии после завершения 1-го курса. При ИХТ ранняя летальность до 14 мес. — 51%. ВБП в общей популяции после 14 месяцев выходит на плато с вероятностью 56% (рис. 2). При сравнении ВБП и ОВ в зависимости от возраста, статуса ECOG, количества экстранодальных поражений не выявлено достоверных различий. В соответствии с IPI и клеточным происхождением опухоли показатели ВБП и ОВ продемонстрировали статистически значимые тенденции (рис. 3). IPI 1–2 ВБП — плато через 14,3 мес. (66%), ОВ — плато 7,5 мес. (83%); IPI 3–5 ВБП — плато через 12,5 мес. (49%), ОВ — плато 13,8 мес. (41,6%). У пациентов с GCB подтипом: ВБП — 14,3 мес. (66%), ОВ — 13,8 мес. (63%). У пациентов с non-GCB: ВБП — 12,5 мес. (23%), ОВ — 4 мес. (38%).

Заключение. Применение протокола ВД ИХТ (R-mNHL-BFM-90) у пациентов с ДВККЛ в первой линии значимо увеличивает показатели ВБП и ОВ по сравнению с CHOP-подобными режимами ИХТ. Успех ВД ИХТ у 3 из 4 пациентов демонстрирует воспроизводимость данной терапии в реальной клинической практике. Возраст и коморбидность являются ограничениями для проведения этого протокола. Проведенный анализ демонстрирует важное прогностическое значение IPI и клеточного происхождения опухоли для определения тактики первой линии терапии ДВККЛ в реальной клинической практике. Повышение эффективности терапии в старших возрастных группах возможно при внедрении конъюгата антитела к CD79b.

Росина Е.В., Коновалова Е.А., Зиганшина С.Е., Вильданова Н.С., Пивошенко Я.Д., Тюрина И.Д., Шерстнев Ф.С., Кормщикова Е.С.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ АНТИАЛЬФА-СТАФИЛОЛИЗИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИММУНИЗИРОВАННЫХ ДОНОРОВ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Инфекции, вызванные золотистым стафилококком, ввиду широкой распространенности антибиотикорезистентных штаммов в стационарах и амбулаторной практике представляют серьезную проблему современного здравоохранения. При тяжелом течении инфекции наряду с антибактериальной терапией используется противостафилококковый иммуноглобулин человека. Сырьем для указанного лекарственного средства является иммуноспецифическая плазма, содержащая антитела к -токсину стафилококковому (антиальфа-стафилолизин). Для ее получения необходимо проведение иммунизации доноров. В соответствии с российской нормативной документацией донор допускается к донации иммуноспецифической плазмы при содержании антиальфа-стафилолизина в сыворотке не менее 5 МЕ/мл.

Цель работы. Оценить содержание антиальфа-стафилолизина в сыворотке крови иммунизированных доноров.

Материалы и методы. Иммунизацию 17 доноров проводили «Анатоксином стафилококковым очищенным адсорбированным» производства ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) в соответствии с инструкцией по применению. Содержание антиальфа-стафилолизина оценивали в соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.8.2.0008.15 «Определение содержания антиальфа-стафилолизина (специфических антител) в лекарственных препаратах из сыворотки крови человека и животных» до иммунизации, спустя 1, 2 и 3 месяца после окончания курса иммунизации с использованием набора реагентов «Токсин стафилококковый диагностический (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (филиал «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России)) и фармакопейного стандартного образца содержания антиальфа-стафилолизина ФСО 3.1.00342 (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

Результаты и обсуждение. Антитела к α-токсину стафилококка в сыворотке крови доноров до иммунизации отсутствовали. Динамика специфической активности за период наблюдения представлена на рисунке. Спустя месяц после окончания курса иммунизации у 13 доноров (76,5%) концентрация антиальфа-стафилолизина превышала 5 МЕ/мл и составила 10,8 (5,0–28,0) МЕ/мл. Различная динамика антителопродукции отмечена через 2 месяца после иммунизации:

у 6 доноров (46,2%) наблюдалось снижение содержания антиальфа-стафилолизина в среднем на 21,9%, у 4 доноров (30,1%) отмечено его увеличение в среднем на 14% относительно значения, установленного в предыдущей контрольной точке, среднее значение составило 10,0 (5,0–24,0) МЕ/мл. У 13 отмеченных ранее доноров (76,5%) концентрация антител к α-токсину стафилококка выше 5 МЕ/мл сохранялась в течение 3 месяцев после окончания курса иммунизации, ее среднее значение составило 9,5 (5,0–16,0) МЕ/мл. У 4 иммунизированных доноров (23,5%) содержание антиальфа-стафилолизина ниже 5 МЕ/мл сохранялось в течение всего срока наблюдения.

Заключение. Проведена оценка содержания антиальфа-стафилолизина в сыворотке крови иммунизированных доноров. Установлено, что максимальная концентрация антител достигается спустя 1–2 месяца после окончания курса иммунизации, что является оптимальным сроком для заготовки иммуноспецифической плазмы. Приемлемый уровень специфических антител сохраняется в течение 3 месяцев у 76,5% иммунизированных доноров.

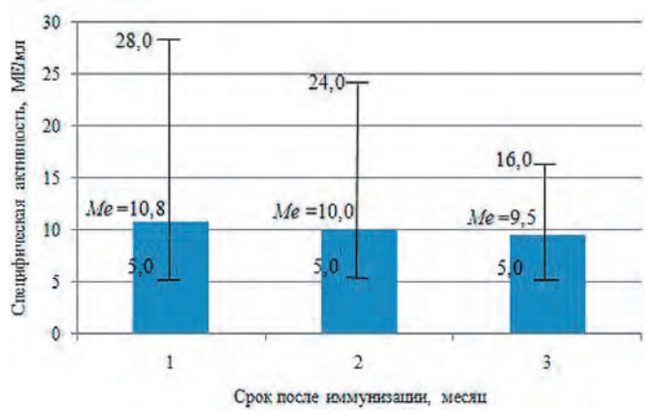


Рис. Изменения содержания антиальфа-стафилолизина в сыворотке крови иммунизированных доноров

Рыков М.Ю.[1], Гуняков С.О.[2]

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; [2]ГНЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — генетически гетерогенное агрессивное заболевание, что объясняет вариабельность ответов на терапию. Несмотря на внедрение интенсивных протоколов, ключевые проблемы — рефрактерность, высокая частота рецидивов — сохраняют актуальность.

Цель работы. Оценить эффективность протокола лечения и определить прогностические факторы.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 35 пациентов в возрасте 0–17 лет (мальчики 20/57,1%, девочки 15/42,9%, средний возраст 7 лет) с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом, получавших лечение в ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» в 2018–2025 гг. Лечение выполнялось в соответствии с группой риска и обязательным MRD-мониторингом, по показаниям — таргетные препараты, аллогенная ТГСК в первой ремиссии. Оценивали клинико-лабораторные характеристики, цитогенетические и молекулярные маркеры (FLT3-ITD, NPM1, CEBPA), MRD после 1–2 курсов индукции. Конечные точки: общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без событий (БСВ). Выживаемость рассчитывали методом Каплана — Мейера, влияние факторов — регрессией Кокса.

Результаты и обсуждение. Распределение по FAB-вариантам: M7 — 6 (17,1%), M1 — 5 (14,3%), M4 — 5 (14,3%), M5 — 4 (11,4%), M5a — 4 (11,4%), M2 — 4 (11,4%); прочие варианты суммарно — 7 (20,0%). Преобладал высокий риск — 20 (57,1%), промежуточный — 12 (34,3%), стандартный — 3 (8,6%). Экстрамедуллярные очаги отмечены у 1 (2,9%) пациента, клинически значимый геморрагический синдром — у 12 (34,3%). По раннему ответу MRD ≥0,1% после 1-й точки контроля выявлена у 9 (25,7%), после 2-й — у 4 (11,4%), к 3-й — у 1 (2,9%). Первое событие распределилось следующим образом: жив в ремиссии — 17 (48,6%), рецидив — 8 (22,9%), смерть в ремиссии — 5 (14,3%), первичная рефрактерность — 3 (8,6%), смерть до ремиссии — 2 (5,7%). К моменту среза живы 21 (60%), умерли 14 (40%). Трехлетняя ОВ составила 60%, БСВ — 41%.

Заключение. В исследуемой когорте ранний молекулярный ответ оказался главным предиктором исходов: при MRD ≥0,1% уже после первого контроля (25,7% пациентов) достоверно увеличивалось число событий и снижались долгосрочные показатели, тогда как достижение MRD-негативности к контрольным точкам сопровождалось формированием выраженного плато на кривой EFS. Неблагоприятные биологические характеристики усиливали риск: наличие FLT3-ITD и гиперлейкоцитоза на старте, а также экстрамедуллярные очаги ассоциировались с ранними неблагоприятными исходами и потребностью в эскалации терапии.

Рыщук А.А., Шнайдер А.А., Кузема Е.С., Лужнова Н.Н., Лыскова В.А., Петрова Л.М., Ребриков А.Н., Романова Е.В., Капорская Т.С., Дудин П.Е.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ВЫПОЛНЕННОЙ НА БАЗЕ ГБУЗ «ИРКУТСКАЯ ОРДЕНА "ЗНАК ПОЧЕТА" ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница»

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом терапии гематологических заболеваний, ранее приводивших к летальным исходам. Данный метод сопряжен с высоким числом осложнений, несмотря на научные и практические достижения. Так, кроме токсических, инфекционных и ранних иммунных осложнений рецидив основного заболевания и развитие хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остаются основными препятствиями для улучшения результатов аллогенной ТГСК.

Цель работы. Проанализировать исходы алло-ТГСК, выполненной на базе ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» (ГБУЗ «ИОКБ»).

Материалы и методы. За период с 2020 г по 2025 г. на базе ГБУЗ «ИОКБ» выполнено 11 алло-ТГСК. Из них диагноз острого миелоидного лейкоза установлен у 7 (64%) пациентов, острого лимфобластного лейкоза — 2 (18%), бластной плазмацитоидной дендритноклеточной неоплазии — 2 (18%). По полу пациенты распределились следующим образом: ТГСК была выполнена у 7 мужчин, что составило 64%, у 4 (36%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 41 год (29–64). В ремиссии были трансплантированы 9 (82%) человек, вне ремиссии — 2 (18%). Стоит отметить, что все пациенты относились к группе высокого риска. Медиана времени от постановки диагноза до ТГСК составила 7 месяцев (4–12). В качестве источника трансплантата в 100% случаев использованы стволовые клетки периферической крови HLA-идентичного сиблинга. Медиана клеточности трансплантата составила 3,9 млн/кг $CD34^+$ клеток (1,87–5). Режим кондиционирования треосульфан + флударабин использован у 9 (82%) пациентов, бусульфан + флударабин — 2 (18%). У всех пациентов применена трехкомпонентная схема профилактики РТПХ: высокодозный циклофосфамид + циклоспорин а + микофенолата мофетил.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов на +30 день после алло-ТГСК установлен полный донорский химеризм, восстановлены показатели кроветворения. Острая РТПХ кожи II степени развилась у 2 (18%) пациентов. Проявления хронической РТПХ выявлены

у 3 пациентов, что составило 27%. По степени тяжести пациенты распределились следующим образом: у 1 пациента констатирована хроническая РТПХ легкой степени (локализация поражения — кожа), у 2 — умеренной степени тяжести (локализация поражения: 1 — кожа + слизистые; 1 — печень). Летальности до +30 дня не было. Летальный исход после +30 дня зафиксирован у 4 пациентов (36%): у 3 — вследствие рецидива острого лейкоза (рецидив на +62; +128; +133 сутки), у 1 — исход новой коронавирусной инфекции (на +189 сутки).

Заключение. Алло-ТГСК является единственным методом достижения стойкой ремиссии у пациентов с острым лейкозом группы высокого риска и успешно реализуется в рамках высокотехнологичной помощи в ГБУЗ «ИОКБ».

Селиванова Д.С.[1], Сурин В.Л.[1], Чернецкая Д.М.[1], Саломашкина В.В.[1], Абрамова Т.В.[1], Пшеничникова О.С.[1], Карпова И.В.[1], Пономарев Р.В.[1,2], Лукина Е.А.[1]

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ПОРФИРИЙ В РОССИИ

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

Введение. Порфирии — группа орфанных заболеваний, обусловленных нарушениями порфиринового обмена. К острым порфириям (ОП) относят четыре из восьми нозологических форм данной группы. Это острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия (НКП), вариегатная порфирия (ВП) и порфирия, обусловленная дефицитом дельта-аминолевулиновой кислоты. В основе патогенеза ОП лежит снижение активности ферментов, участвующих в процессе биосинтеза гема, вследствие мутаций в соответствующих генах: *HMBS, CPOX, PPOX, ALAD*. Три из четырех форм ОП являются аутосомно-доминантными наследственными заболеваниями с низкой пенетрантностью. Для всех ОП характерны острые приступы, сопровождающиеся нейровисцеральными симптомами. Диагностика ОП основана на клинической картине и биохимическом выявлении порфиринов в моче во время атаки заболевания. Дифференциальная диагностика острых порфирий бывает весьма затруднительна. Молекулярно-генетический анализ позволяет верифицировать и точно установить форму ОП даже в бессимптомной фазе болезни.

Цель работы. Выявить генетические причины ОП для пациентов из России, а также описать спектры мутаций каузативных генов.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 303 неродственных пациента. Определение нуклеотидной последовательности всех функционально значимых регионов генов *HMBS, CPOX, PPOX* и *ALAD* проводилось методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Диагноз ОП подтвержден у 234 человек (77,2%). У большинства из них установлена ОПП (216 человек, 92,3%). В гене *HMBS* идентифицировано 119 патогенных вариантов, из них 68 были описаны впервые в мировой популяции. Пять мутаций являются наиболее часто встречающимися: c.517C>T (n = 23), c.53del (n = 16), c.448C>T (n = 11), c.331G>A (n = 9), c.673C>T (n = 8). Нарушения в гене *HMBS* были разнообразны: мутации сплайсинга (41), миссенс-мутации (39), нонсенс-мутации (12), мутации со сдвигом рамки считывания (19), крупные делеции (6), делеции без сдвига рамки считывания (2). В гене *PPOX*, ответственном за ВП, были определены патогенные варианты у 9 пациентов. Мутация c.338G>A отмечена у двух пациентов, еще 7 вариантов идентифицированы однократно. Нарушения в данном гене были представлены различными типами мутаций. НКП была установлена у 8 пациентов. Были определены 6 мутаций в гене *CPOX*: 4 миссенс-мутации, 1 микроинсерция и 1 мутация сплайсинга. Патогенный вариант c.980A>G встретился трижды, 5 нарушений выявлены по одному разу. Единственная пациентка, у которой была верифицирована крайне редкая порфирия, обусловленная дефицитом дельта-аминолевулиновой кислоты, являлась компаунд-гетерозиготной носительницей двух впервые описанных патогенных вариантов в гене *ALAD*. Для нее также был показан феномен соматического мозаицизма и возникновения одного из патогенных вариантов *de novo* в одной из клеточных линий организма.

Заключение. В России, как и во всем мире, острая перемежающаяся порфирия — наиболее распространенная форма острых порфирий (92,3%), спектр мутаций в гене *HMBS* российских пациентов разнообразен и состоит из 119 вариантов, среди которых есть мажорные. Определены 8 вариантов в гене *PPOX* и 5 патогенных вариантов в гене *CPOX*. В гене *ALAD* описаны 2 новых патогенных варианта, выявленных у одного пациента.

Семенова А.А.[1], Петрова Г.Д.[1], Баранова О.Ю.[1], Камышанов С.С.[2], Черенцова А.И.[1], Земляков Н.О.[2], Аракелян А.В.[1], Кошкина У.Г.[1], Монин И.С.[1], Тумян Г.С.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СБОРА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ DARARVD: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. У пациентов с ВДММ, способных переносить интенсивные этапы лечения, все шире применяются квадруплетные режимы индукции с моноклональными антителами, например DaraRVd. При этом ауто-ТГСК остается стандартом лечения для данной когорты пациентов. Поскольку добавление моноклональных антител может снижать мобилизационный потенциал, а доступ к плериксафору в РФ ограничен, оценка эффективности сбора ГСК после DaraRVd в реальной практике особенно актуальна.

Цель работы. Оценить возможность и эффективность мобилизации и сбора ГСК после индукционной терапии DaraRVd у пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ).

Материалы и методы. В исследование включено 11 пациентов с ВДММ, получавших индукционную терапию DaraRVd с последующей МОБ-адаптивной стратегией в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024–2025 гг. Все дошли до этапа мобилизации и сбора ГСК. Медиана наблюдения — 19 месяцев, медиана возраста — 59 лет (33–60); 3 из 11 пациентов — мужского пола. У 9 пациентов — высокий цитогенетический риск (amp1q, del17p, t(4;14), t(14;16)), у 3 — экстрамедуллярное поражение, у 4 — миеломная нефропатия без необходимости заместительной почечной терапии. Все пациенты получили вакцинацию против пневмококковой инфекции, стандартную сопроводительную терапию (сульфаметоксазол/триметоприм, ацикловир, иммуноглобулин, остеомодифицирующая терапия); оценка ответа проводилась по IMWG (2016). Успешным аферезом считали сбор ≥2×10^6 CD34$^+$ клеток/кг. Мобилизация проводилась этопозидом 375 мг/м^2 в/в в дни 1–2; стимуляция Г-КСФ начиналась через сутки после завершения этопозида в дозе 10 мкг/кг и продолжалась не менее 8 дней (медиана 9 дней; 8–13). У одной пациентки выполнена ремобилизация с плериксафором 0,24 мг/кг/сут п/к за 8 часов до афереза. Для афереза использовался стандартный сепаратор непрерывного действия, продукты криоконсервировались по локальному протоколу. Все пациенты до мобилизации получили одну линию терапии; медиана числа курсов DaraRVd до афереза — 3 (3–4).

Результаты и обсуждение. При первой попытке мобилизации успешный сбор достигнут у 9 из 11 пациентов; у 2 из 11 мобилизация оказалась неуспешной и потребовала повторной попытки. Режим мобилизации при второй попытке афереза у одного пациента включал этопозид + Г-КСФ, а у другого — Г-КСФ + плериксафор. Аферез был успешным у всех 11 пациентов: в 10 случаях объем трансплантата был достаточен для проведения двух ауто-ТГСК, в одном случае (при повторной мобилизации с плериксафором) — для одной ауто-ТГСК. Медиана числа дней от последнего введения даратумумаба до сбора ГСК — 28 дней (5–58). Медиана количества процедур афереза — 3 (1–7). Медиана числа собранных CD34$^+$ клеток составила 6,03×10^6/кг

(3,95–13,60). Все пациенты прошли этап ауто-ТГСК. Медиана времени до приживления трансплантата — 13 дней (10–16).

Заключение. DaraRVd-индукция с химиомобилизацией на этопозиде позволила успешно собрать ГСК у всех пациентов, хотя и потребовала медиану 3 процедур афереза и повторную мобилизацию у 2/11. Это указывает, что при своевременном планировании мобилизации квадруплетные режимы остаются реальной опцией даже в условиях ограниченного доступа к плериксафору.

Семенова Ю.Р.[1], Кандрашина С.С.[2], Шерстюкова Е.А.[2], Буланов А.Ю.[1], Сергунова В.А.[2], Костин А.И.[1]

ПАТОГЕНРЕДУКЦИЯ КОНСЕРВИРОВАННОЙ КРОВИ: СОХРАНЯЕТСЯ ЛИ КАЧЕСТВО ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ СТАРТОВОЙ КОРРЕКЦИИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ?

[1]ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; [2]Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии

Введение. Массивная кровопотеря остается ведущей причиной смерти при травмах среди военных и гражданского населения, что обуславливает важность как можно более раннего начала реанимационных мероприятий с использованием донорской крови и ее компонентов. Применение цельной (консервированной крови (КК)) О с низким титром анти-А и анти-В обеспечивает возможность для сбалансированной трансфузионной терапии в условиях критических состояний и повышает выживаемость. Нерешенными вопросами остаются: переливание реципиенту большого количества донорских лейкоцитов, связанные с этим инфекционные, иммунологические риски и отсутствие в Российской Федерации тромбоцитсберегающего лейкофильтра. Применение технологии патогенредукции (PR) снижает инфекционные риски и улучшает иммунологическую безопасность, однако требуется оценка возможного влияния технологии на качество эритроцитов и гемостатический потенциал КК.

Цель работы. Изучение влияния модифицированных способов заготовки *in vitro* на функциональные свойства КК и оценка ее пригодности для экстренной трансфузионной терапии в условиях массивной кровопотери.

Материалы и методы. Эксперименты *in vitro* выполнили с использованием КК, полученной от 44 доноров О(I) группы крови. Были сформированы 4 группы образцов: КК без лейкоредукции, КК лейкоредуцированная, КК, заготовленная по модифицированной технологии (M) с использованием системы Reveos, и КК, патогенредуцированная (M+PR) с использованием системы Mirasol. Все образцы хранились при +4–6 °C. На +1 и +7 сутки хранения оценивались гематологические параметры (Sysmex XN-350), % гемолиза, активность факторов свертывания (ACL TOP 750), вязко-эластические свойства с использованием тромбоэластометра (ROTEM delta), а также морфофункциональная сохранность эритроцитов с использованием атомно-силовой микроскопии (ACM (NTEGRA Prima и NTEGRA BIO)).

Результаты и обсуждение. Патогенредукция не привела к повреждениям эритроцитов на фоне изменений, вызванных хранением. Наблюдаемое преобразование дискоцитов в эхиноциты было связано с развитием окислительного стресса и носило универсальный характер, не завися от метода заготовки. Структура цитоскелета и упруго-эластичные свойства мембран оставались стабильными во всех группах на протяжении 7-дневного хранения. Уровень гемолиза не превышал 0,8%. Модифицированная технология позволила достигнуть значимой лейкоредукции и сохранности тромбоцитов на уровне 139×10^9/л без применения лейкофильтра. Несмотря на зафиксированное в группе M + PR снижение факторов свертывания крови и количества тромбоцитов, вязко-эластические свойства оставались в пределах референсов. Концентрация фактора XIII после PR значимо не изменялась.

Заключение. Полученные данные обеспечили всестороннюю оценку качества и безопасности КК, заготовленной по модифицированной технологии. Применение ACM позволило охарактеризовать состояние эритроцитов, продемонстрировав отсутствие значимых повреждений. Патогенредуцированная КК имеет потенциал для использования у пациентов с массивной кровопотерей, но для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение клинических исследований.

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

МАРИБАВИР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ/ВОЗВРАТНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. В настоящее время практически отсутствуют реальные данные по применению марибавира у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить результаты терапии марибавиром у реципиентов алло-ТГСК с рефрактерной и возвратной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией.

Материалы и методы. В одноцентровое исследование включен 51 пациент, в том числе взрослые (42/51, 82,4%) и дети (9/51, 17,6%) после алло-ТГСК с рефрактерной (42/51, 82,4%) или возвратной (9/51, 17,6%) ЦМВ-инфекцией. Характеристика пациентов представлена в таблице. Анализ мутаций устойчивости ЦМВ к противовирусным препаратам не проводился. Медиана времени от 1-й алло-ТГСК до развития ЦМВ-инфекции составила 36 дней (9–342), при этом терапией первой линии в 44 случаях (86,3%) был выбран ганцикловир. Превентивная терапия проводилась в 46 случаях (90,2%), терапия ЦМВ-пневмонии — 3 случая (5,8%) и ЦМВ-колита — 2 случая (4%). Марибавир применялся в качестве терапии второй линии у 38 пациентов (74.5%) и в качестве последующей линии — у 13 (25,5%).

Результаты и обсуждение. Медиана времени от момента развития ЦМВ-инфекции до назначения марибавира составила 18 дней (9–486). Медиана продолжительности терапии марибавиром — 26 дней (2–161). Медиана уровня ДНКемии на старте терапии составила 5370 МЕ/мл (300–4 156 259) или 1760 копий/мл (72–559 000). Достижение ответа на терапию марибавиром зафиксировано в 39 случаях (76,5%). Медиана времени до достижения клиренса после начала терапии марибавиром составила 15 дней (диапазон 1–84). Сохранение достигнутого ответа на 8 неделю от начала терапии зафиксировано в 30 случаях (58,8%), 3 пациента умерли (5,9%) и у 1-го (1,9%) потеря наблюдения до достижения отметки в 8 недель. Сохранили клиренс ЦМВ через 16 недель после старта терапии 13 пациентов (25,5%), 10 пациентов умерли (19,6%) и у 12 (23,5%) потеря наблюдения до 16 недель. Частота повторных эпизодов ЦМВ инфекции после окончания терапии марибавиром — 18 случаев (35,3%). Были зарегистрированы нежелательные явления 3–4-й степени тяжести через 4 недели терапии, такие как нейтропения, лейкопения и анемия в 16 случаях (31,4%) каждый, тромбоцитопения — 28 случаев (54.9%) и ОПП с гиперкалиемией в 1 случае (1,9%). Однако их связь с приемом марибавира не подтверждена. Медиана наблюдения с момента начала терапии составила 147 дней (2–1165). Шестимесячная общая выживаемость от момента начала терапии марибавиром составила 72,5% (95% ДИ 57,2–83,2), а общая 6-месячная выживаемость без неудач — 44.5% (95% ДИ 29,5–58,4). На фоне терапии марибавиром также отмечена реактивация других герпесвирусов: вируса герпеса человека 6-го типа — в 32 случаях (62,7%), вируса Эпштейна — Барр — в 12 (23,5%), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа — в 10 (19,6%), а также 2 случая (3,9%) опоясывающего лишая.

Заключение. Марибавир продемонстрировал эффективность в терапии рефрактерной и возвратной ЦМВ-инфекции, сопоставимую с результатами клинических исследований. Однако сохранение ответа и контроль повторных ЦМВ-инфекций остаются сложной задачей. Большое значение имеет тщательный мониторинг и коррекция реактивации других герпесвирусов на фоне терапии марибавиром.

Таблица. Характеристика пациентов

	51 пациент	
	n	%
Возраст, медиана	40 (0,2 – 66)	
Пол		
Мужской	29	56,8
Женский	22	43,2
Показания к алло-ТГСК		
Стандартная группа	39	76,5
Группа терапии спасения	12	23,5
Донор		
MMUD	15	29,4
Гаплоидентичная	21	41,2
MUD	8	15,7
MRD	7	13,7
Источник трансплантата		
ПСКК	43	84.3
КМ	8	15,7
Режим кондиционирования		
RIC	26	51,0
MAC	25	49,0
Профилактика РТПХ посттрансплантационным циклофосфамидом	49	96,0
2-я ТГСК	7	15,7

	51 пациент	
	n	%
BOOST	2	3,9
Локализация ЦМВ-инфекции		
Кровь	37	72,6
Костный мозг	7	13,8
БАЛ	3	5,8
Биоптат кишки	3	5,8
Моча	1	2,0
Уровень ДНК ЦМВ на начало 1-й линии терапии		
МЕ/мл	3520 (100–4 656 000)	
Копий/мл	5780 (500–7 760 000)	
Первая линия терапии		
Ганцикловир	44	86,3
Валганцикловир	7	13,7
Длительность 1-й линии терапии, медиана, дни	13,5 (2–60)	
2-я линия терапии		
Марибавир	38	74.5
Лефлуномид	4	7,8
Фоскарнет	3	5,9
Ганцикловир	5	9,8
Валганцикловир	1	2,0
Длительность 2-й линии терапии, медиана, дни	18 (2–75)	

Слинин А.С.

ЭЛЕКТРОННЫЙ ПАСПОРТ СЛУЖБЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ КАК ИНСТРУМЕНТ ПРИНЯТИЯ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Прогресс в компьютерных и сетевых технологиях, в том числе системах мониторинга пациентов, медицинских информационных системах и электронных медицинских картах, позволяет медицинским учреждениям собирать и хранить быстро растущие объемы данных о пациентах и самих организациях. Эффективность использования больших данных в здравоохранении зависит от способности выявлять закономерности, обрабатывая массивы данных и получая практические знания для лиц, принимающих решения.

Цель работы. В работе представлен собственный опыт введения электронных систем, позволяющих проводить оценку качества медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология», осуществлять анализ возможной маршрутизации пациентов в случае невозможности выполнения в регионе обязательных к исполнению критериев качества, вступившего в силу 01.09.2025 обновленного Приказа Министерства здравоохранения РФ № 203 от 14.04.2025 (рис. 1).

Материалы и методы. Реализованы и внедрены в практическое применение следующие цифровые системы: «Цифровая Анкета региона», «Цифровая система оценки качества оказания профильной медицинской помощи», являющиеся составными элементами более комплексной системы — «Цифровой паспорт службы детской онкологии и гематологии».

Результаты и обсуждение. Благодаря комплексу данных систем в рамках профиля оказания помощи имеются инструменты: 1) ранжирования медицинских организаций; 2) оценки динамики изменения качества оказываемой помощи (рис. 2); 3) маршрутизация профильных пациентов

Заключение. Цифровой паспорт службы способствует повышению качества мониторинга службы по профилю «детская онкология и гематология», позволяет ранжировать субъекты страны по целому спектру параметров и помогает формировать рекомендации по оптимизации процессов в учреждениях, вариантов маршрутизации профильных пациентов. Также на примере взаимодействия с популяционным научным регистром ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ продемонстрирована возможность интеграции с другими информационными системами с возможностью непрерывной актуализации данных.

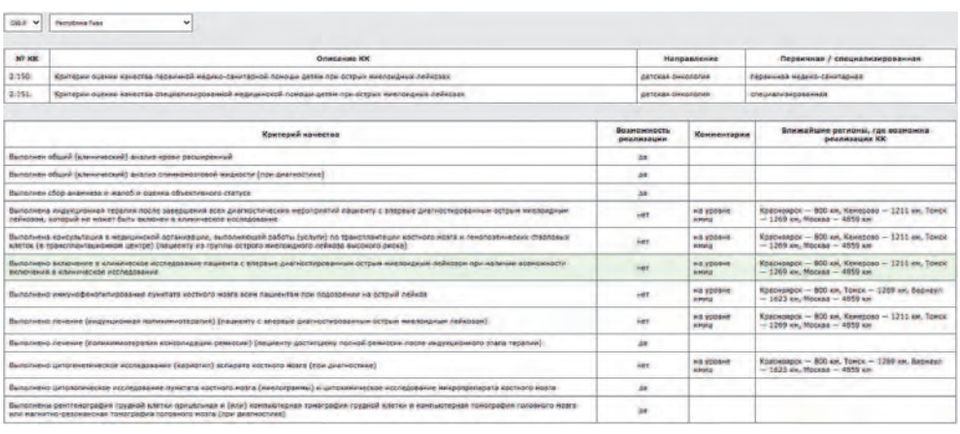


Рис. 1. Диалоговое окно исполнения критериев качества в рамках Приказа Министерства здравоохранения РФ № 203 от 14.04.2025

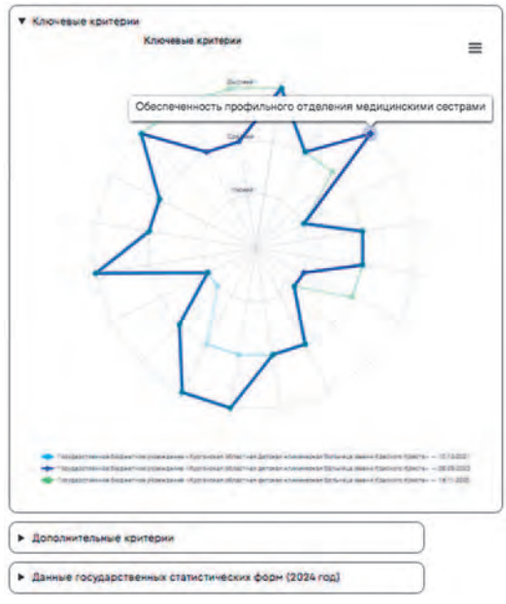


Рис. 2. Визуальная оценка динамики изменения качества оказываемой помощи

Смольянинова А.К.[1], Северина Н.А.[1], Большаков И.В.[1], Сидорова Ю.В.[1], Ковригина А.М.[1], Обухова Т.Н.[1], Габеева Н.Г.[1], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МУТАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ГЕНОВ *EZH2* И *CREBBP* В ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ (14;18)-ПОЗИТИВНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ И (14;18)-НЕГАТИВНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ 3А И 3В ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА

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

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) является генетически гетерогенным заболеванием с вариабельным клиническим течением. Классическая ФЛ обычно ассоциирована с перестройкой BCL2 t(14;18)+. Варианты ФЛ 3А–3В без данной перестройки встречаются реже и отличаются более агрессивным течением (Laurent and Cook, 2025). Ранее мы показали, что для ФЛ 3А-3В (14;18)- характерен особенный паттерн мутаций гена *CREBBP*, отличающийся от ФЛ (14;18)+ (Smolianinova et al., 2025). При классической ФЛ (14;18)+ наряду с мутациями в *CREBBP* нарушение последовательности гена *EZH2* является одним из самых распространенных среди генов-регуляторов транскрипции (Green et al., 2013). Мы предположили, что ФЛ 3А–3В (14;18)- может отличаться в том числе по мутационному профилю *EZH2*, для чего провели сравнительный анализ нарушений в разных подгруппах пациентов.

Цель работы. Сравнить мутационных профиль генов *EZH2* и *CREBBP* у пациентов ФЛ 3А–3В (14; 18) и ФЛ 3А–3В (14; 18).

Материалы и методы. Было проведено таргетное высокопроизводительное секвенирование *EZH2* (18-й, 16-й экзоны) и *CREBBP* (22–30-й экзоны) в 26 образцах опухоли ФЛ 3А–3В (14;18)- и в 51 образце биоматериала больных ФЛ (14;18)+ с использованием Illumina MiSeq (США).

Результаты и обсуждение. Ни в одном из 26 образцов ФЛ 3А-3В (14;18)- не было выявлено мутаций *EZH2*. В группе ФЛ t(14;18)+ мутации *EZH2* обнаружены у 20% (10/51) больных — преимущественно в p.Y646 N/H/F/S/C (экзон 16), реже — p.A682C и p.A692V (экзон 18). У 80% (8/10) пациентов отмечалась комутация *EZH2* и *CREBBP*. При анализе клинических исходов оказалось, что в подгруппе пациентов с мутациями *EZH2* ни одной смерти зафиксировано не было, а подгруппе без мутаций *EZH2* 15% (6/41) больных погибли от прогрессии опухоли, причем в 5 из 6 случаев это были смерти в первые 36 месяцев от начала терапии.

Заключение. Показано отсутствие мутаций *EZH2* у пациентов с ФЛ 3А–3В (14;18)-, в то время как в классической ФЛ (14;18)+ частота этих нарушений составила 20% случаев и они преимущественно локализовались в нуклеотидной позиции p.Y646. Полученные данные подтверждают концепцию различного биологического происхождения классической ФЛ(14;18)+ и ФЛ 3А–3В (14;18)-, что следует учитывать при стратификации риска и выборе терапии. Прогностическое значение мутаций *EZH2* точно не определено, полученные данные о высокой частоте ранней летальности в подгруппе ФЛ (14;18)+ mutEZH2- требуют подтверждения на большей выборке пациентов.

Таблица. Характеристика и частота выявления молекулярно-генетических нарушений при ФЛ

Кол-во	t(14:18)	CREBBP (NM_004380)	Аллельная частота	EZH2 (NM_004456)	Аллельная частота
n = 2	t(14:18)+	нет мутаций		p.A682G	0,0604
	t(14:18)+	нет мутаций		p.Y646N	0,3347
n = 9	t(14:18)+	p.R1446C	0,5834	p.Y646H	0,2315
	t(14:18)+	p.F1484V	0,2719	p.Y646H	0,2654
	t(14:18)+	p.Y1503F	0,3036	p.Y646S	0,3065
	t(14:18)+	p.Q1491E	0,342	p.Y646C	0,3502
	t(14:18)+	p.S1436R	0,2599	p.Y646F	0,2676
	t(14:18)+	p.S1436N	0,6024	p.Y646N	0,3994
	t(14:18)+	p.W1502C	0,2579	p.Y646N	0,1886
	t(14:18)+	p.S1680del	0,3351	p.Y646N	0,2816
	t(14:18)+	p.S1680del	0,6611	p.A692V	0,3582
n = 22	t(14:18)+	p.S1680del	0,0703	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.S1680del	0,4967	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.S1680del	0,4932	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.S1680del, p.L1549*	0,4323, 0,0569	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.I1300I, p.D1481_D1490del	0,8225, 0,6526	нет мутаций	
	t(14:18)-	p.S1436_I1437delinsRT	0,4004	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.Y1503F, p.R1446C	0,4155, 0,3957	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.I1300I, p.P1422P, p.D1435V	0,7193, 0,5455, 0,0972	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.Y1503N, p.D1435E	0,3108, 0,3078	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.F1439L, p.D1435E	0,6814, 0,6728	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.I1437F	0,2882	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.I1483F	0,2078	нет мутаций	
	t(14:18)-	p.I1300I	0,5108	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.P1475R	0,3248	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.D1435N	0,0492	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.R1446H	0,032	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.R1446H	0,6071	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.I1431S	0,6842	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.F1484V	0,381	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.W1502R	0,0432	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.W1502R	0,0948	нет мутаций	
	t(14:18)+	p.Y1539D	0,6215	нет мутаций	
n = 20	t(14:18)+	нет мутаций		нет мутаций	
n = 24	t(14:18)-	нет мутаций		нет мутаций	

Суримова В.А.[1], Рисинская Н.В.[1], Котова Е.С.[1], Абдулпатахов А.Ш.[1], Алешина О.А.[1], Воронова Л.И.[3], Старченко С.Э.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Гальцева И.В.[1], Судариков А.Б.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В АНАЛИЗЕ ГЕНОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ, ПРИ В-КЛЕТОЧНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]Московский технический университет связи и информатики

Введение. Сохранение минимальной остаточной болезни (МОБ) после индукционной терапии является признанным предиктором рецидива и неблагоприятного прогноза при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ). При этом вклад структурных хромосомных аномалий и вариаций числа копий, выявляемых методом хромосомного микроматричного анализа (ХМА), в персистенцию МОБ остается недостаточно изученным. Для восполнения этого пробела проведен анализ геномных профилей пациентов с В-ОЛЛ с использованием современных методов машинного обучения.

Цель работы. Оценить значимость геномных аберраций, ассоциированных со статусом МОБ у взрослых пациентов с В-ОЛЛ, путем интеграции данных ХМА и алгоритмов машинного обучения.

Материалы и методы. Исследование включало 35 взрослых пациентов с В-ОЛЛ (17 с МОБ$^+$, 18 с МОБ$^-$). Для каждого образца в дебюте заболевания был выполнен хромосомный микроматричный анализ, позволивший получить 76 461 геномный показатель (дупликации, делеции, участки копийно-нейтральной потери гетерозиготности — cnLOH). Для выявления признаков, наиболее ассоциированных со статусом МОБ, использован алгоритм случайного леса с кросс-валидацией и пермутационным тестом (1000 итераций). Для классического статистического анализа применяли критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Обученный классификатор показал точность 80% (p = 0,001), что существенно превышает уровень случайного прогноза (рис. 1). Классические цитогенетические маркеры

(дупликации KMT2A, делеции CDKN2A/CDKN2B) не продемонстрировали связи со статусом МОБ. Однако анализ выявил участок cnLOH в регионе 19q13.2–13.31, чаще встречающийся у пациентов с МОБ$^+$ (70%) по сравнению с МОБ$^-$ (16%) и референтной когорты (47%) (p < 0,001). Этот регион содержит гены, связанные с иммунными и дифференцировочными процессами (PSG, ERF), что может указывать на их роль в устойчивости к терапии. Среди значимых аберраций также отмечены крупные делеции 7p22.3 и 16q13. Тепловая карта наиболее значимых регионов (рис. 2) демонстрирует выраженные различия в геномных паттернах между группами МОБ$^+$ и МОБ$^-$, подчеркивая потенциальную прогностическую ценность выявленных аберраций.

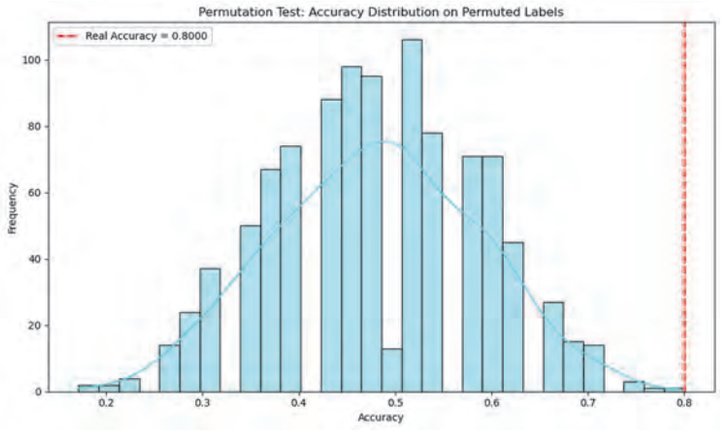


Рис. 1. Гистограмма пермутационных точностей с отмеченной наблюдаемой точностью (красная линия)

Заключение. Интеграция данных хромосомного микроматричного анализа с методами машинного обучения позволяет выявлять геномные изменения, связанные с персистенцией МОБ при В-ОЛЛ. Обнаруженные cnLOH в регионе 19q13.2–13.31 и делеции 7p22.3, 16q13 расширяют представления о механизмах резистентности и могут использоваться для уточнения прогноза и стратификации риска. Машинное обучение демонстрирует потенциал в разработке персонализированных стратегий терапии и совершенствовании молекулярной диагностики В-ОЛЛ.

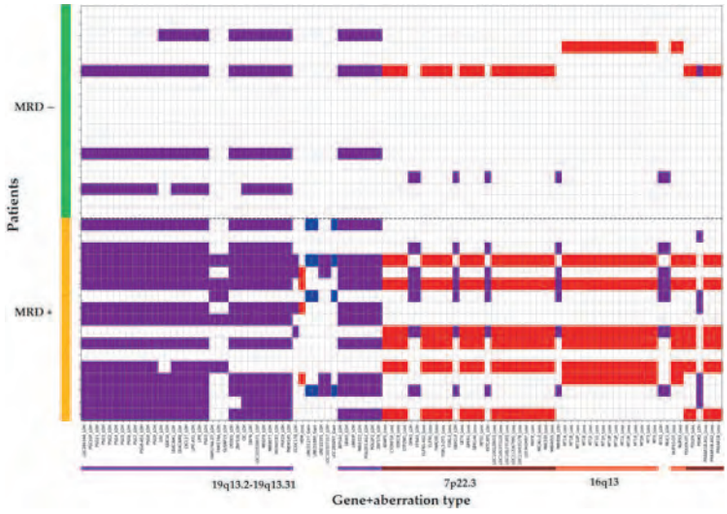


Рис. 2. Тепловая карта основных аберраций пациентов с МОБ$^+$ и МОБ$^-$ с указанием хромосомных локализаций

Суримова В.А.[1], Пластинина Л.В.[1], Лазарева О.В.[1], Старченко С.Э.[1], Чабаева Ю.А.[1], Воронова Л.И.[3], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ ОБРАБОТКИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ЗАПРОСОВ В ГЕМАТОЛОГИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]Московский технический университет связи и информатики

Введение. Рост числа телемедицинских консультаций (ТМК) в НМИЦ гематологии требует повышения скорости и качества первичной обработки данных. Наиболее трудоемкие этапы — структурирование анамнеза, извлечение ключевых медицинских параметров, выявление критических факторов (беременность, отсутствие актуальных анализов и указаний на терапию), формирование резюме и рекомендаций по дообследованию пациента. Современные нейросетевые модели позволяют автоматизировать ранний этап анализа запроса до вмешательства врача и повысить полноту предоставляемой информации перед передачей специалисту.

Цель работы. Оценить применимость нейросетевых моделей для: (1) автоматической структуризации ТМК; (2) извлечения клинически значимых параметров; (3) формирования краткого резюме; (4) генерации рекомендаций по дополнительным исследованиям; (5) автоматической проверки полноты предоставленных данных.

Материалы и методы. Проанализировано 20 ТМК, поступивших в НМИЦ гематологии в 2025 г.: 5 случаев беременности при заболевании системы крови (ЗСК), 4 отклоненных ТМЗ, 11 случаев ТМЗ по различным ЗСК. Перед обработкой все ТМЗ проходили обязательную анонимизацию: из текстов и сканов удалялись ФИО, даты рождения, контакты и иные персональные данные. Локально развернуты и использованы следующие открытые языковые модели: LLaMA-3, GPT-OSS-120b, Kimi K2, YaGPT а также vision-модели для OCR и анализа медицинских документов (Donut, LayoutLMv3, Tesseract-OCR). Оценивались точность извлечения параметров, корректность структурирования, способность моделей выявлять отсутствие данных, а также применимость к сканам анализов, выписок и фотографий документов.

Результаты и обсуждение. Открытые большие языковые модели продемонстрировали высокую способность к извлечению ключевых параметров из текстовых запросов: пол, возраст, диагноз, стадия, беременность и срок гестации, актуальные исследования, отсутствие необходимых данных. Во всех 5 случаях запросов по беременным модели корректно выделили наличие беременности и срок. В 4 случаях неполных запросов модели автоматически указывали на отсутствие актуального лечения и анализов, что совпало с мнением экспертов. Vision-модели позволили автоматически считывать анализы и анамнез со сканов и фотографий, включая лабораторные показатели, даты исследований и схемы терапии. Модели корректно извлекали параметры даже при низком качестве изображений. При формировании резюме модели демонстрировали высокую полноту, однако выводы о лечении требуют обязательного врачебного контроля — ИИ эффективен именно на этапе предобработки, а не как инструмент принятия клинических решений.

Заключение. Нейросетевые модели являются эффективным инструментом автоматизации предобработки телемедицинских запросов в гематологии. Они позволяют структурировать входящие данные, выявлять критические параметры, формировать резюме и рекомендации по дополнительной диагностике. Использование vision-моделей расширяет функциональность за счет обработки сканов анализов и выписок. Внедрение таких систем снижает нагрузку на врачей и повышает качество подготовки кейса перед экспертным рассмотрением.

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г., Ковригина А.М., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Судариков А.Б.

ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ИММУНОФЕНОТИПОМ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ Т-ХЕЛПЕРОВ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. К Т-клеточным лимфомам с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов (НТКЛ-Tfh) относятся три нозологические формы: ангиоиммунобластный тип (АИТЛ), фолликулярный тип (ФТКЛ-Tfh) и нодальная Т-клеточная лимфома с фенотипом Т-фолликулярных хелперов неуточненная [WHO 2024]. Поражение кожи может наблюдаться при всех подтипах, но особенно часто встречается при АИТЛ. Также сообщалось об очень редких случаях первичных кожных Т-клеточных лимфом с фенотипом и молекулярным профилем фолликулярных Т-хелперов [Kantekure K 2015]. Первичные кожные Т-клеточные лимфомы с иммунофенотипом фолликулярным Т-хелперов (пкТКЛ-Tfh) плохо изучены, и их сложно отнести к существующим категориям в рамках действующей классификации ВОЗ [Wang L 2022]. У большинства пациентов заболевание со временем ограничивается кожей, однако описаны случаи распространения болезни с вовлечением лимфатических узлов [Rocas D 2022]. Молекулярный профиль пкТКЛ-Tfh аналогичен НТКЛ-Tfh, где среди повторяющихся эпигенетических мутаций обнаружены *TET2, DNMT3A, IDH2*, влияющие на эпигенетические регуляторы, а также способствующие аберрантному метилированию ДНК и химиорезистентности. Отличительными чертами первичной кожной формы служат отсутствие системного поражения лимфоузлов, В-симптомов и зачастую более длительный анамнез. Согласно литературным данным пятилетняя общая выживаемость для данной группы лимфом составляет 80% [Wang L. 2022].

Цель работы. Описать клинический случай первичной кожной Т-клеточной лимфомой с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов.

Материалы и методы. Клинический случай пациентки с первичной кожной Т-клеточной лимфомой с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. В 2021 году во время беременности у пациентки 43 лет появились множественные папулы, бляшки и узелки на коже предплечий с умеренным зудом. В конце 2023 года процесс распространился на кожу головы, лица, шеи, груди, спины и конечностей, сопровождаясь выраженным зудом и фебрильной лихорадкой (рис. 1). Инфекционные заболевания (демодекс, трихофития, кандидоз) были исключены, а антимикробная терапия не дала эффекта. На основании гистологического, молекулярно-генетического исследований (выявлена моноклональность по генам γ-цепи Т-клеточного рецептора) биоптата кожи был верифицирован диагноз пкТКЛ-Tfh. ПЭТ-КТ выявила патологическое накопление РФП только в очагах на коже волосистой части головы и лопаточной области. Мутации *RHOA, DNMT3A* и *IDH2* не найдены (мутация *TET2* не исследована по техническим причинам). С ноября 2024 по март 2025 года пациентка получила 6 курсов терапии по схеме CHEP с леналидомидом и азацитидином (протокол ЛЭК № 188 в лечении НТКЛ-Tfh), что привело к полному регрессу всех кожных проявлений (рис. 2). Срок наблюдения 14 месяцев.

Заключение. Данное наблюдение иллюстрирует сложности диагностики пкТКЛ-TFH и ее потенциальное сходство с нодальными Т-клеточными лимфомами с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов, что подчеркивает важность молекулярно-генетического исследования и тщательного динамического наблюдения для своевременного выявления возможной системной прогрессии.

Рис. 1. Внешний вид кожного поражения до лечения

Рис. 2. Внешний вид кожных покровов после лечения

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г., Шнейдерман К.С., Шумкова М.В., Клясова Г.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКИХ СОЧЕТАННЫХ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТКИ С ПОДКОЖНОЙ ПАННИКУЛИТ-ПОДОБНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома (ППТКЛ) — редкая патология, не превышающая 1% от всех неходжкинских лимфом, но в то же время характеризующаяся высокой частотой инфекционных осложнений.

Цель работы. Описать клинический случай.

Материалы и методы. Клинический случай пациентки с ППТКЛ.

Результаты и обсуждение. У пациентки Б. 54 лет диагностика ППТКЛ продолжалась в течение 6 месяцев от момента появления первых симптомов, в этот период были назначены глюкокортикостероиды. 29.10.2025 — поступление в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. По данным выписного эпикриза по месту жительства предполагали возможный инвазивный аспергилез легких на основании изменений на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), проводилось лечение вориконазолом (400 мг/сут.). При поступлении состояние больной было тяжелым: лихорадка до 40 °С, С-реактивный белок 160 нг/мл; ферритин 26 000 нг/мл; прокальцитонин 1,75 нг/мл; лактат крови 4 ммоль/л. В день поступления была взята кровь для микробиологического исследования (4 флакона по 10 мл) и выполнена КТ ОГК, на которой были определены множественные очаговые

изменения в легочной ткани (рис. 1). 30.10.2025 был получен рост из гемокультуры в четырех флаконах и выделена *Corynebacterium striatum*. При поступлении был назначен пиперациллин/тазобактамом, далее был заменен на меропенем ввиду тяжести состояния, и 30.10.2025 был добавлен линезолид для лечения *C. striatum*. Был определен положительный антиген *Legionella/pneumophilia* 30.10.2025 в моче (1 серотип), и была выполнена бронхоскопия со взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Результаты исследования БАЛ: *Stenotrophomonas maltophilia* 10^2, положительная ДНК *Pneumocystis jirovecii*, культура *Legionella/pneumophilia*. Не было получено данных за инвазивный аспергиллез (при микроскопии септированный мицелий не выявлен, индекс оптической плотности галактоманана в крови и жидкости БАЛ отрицательный, ДНК *A. fumigatus / A. flavus, A. Terreus / A. niger* отрицательные. Таким образом у пациентки был диагностирован сепсис, вызванный *C. striatum*, пневмония сочетанной этиологии (*P. jirovecii, L. pneumophilia, S. maltophilia*). Противомикробная терапия была модифицирована: добавлен моксифлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол (триметоприм 15 мг/кг), было продолжено лечение линезолидом, меропенемом и был отменен вориконазол. Одновременно с лечением инфекционных осложнений 31.10.2025 была начата противоопухолевая терапия. На фоне проводимой комплексной терапии был достигнут положительный эффект: нормализация температуры тела на 4-й день терапии, снижение маркеров воспаления, по результатам КТ ОГК от 19.11.2025 был отмечен практически полный регресс очаговых изменений (рис. 2). 24.11.2025 пациентка в стабильном состоянии была выписана домой.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наличие редких сочетанных тяжелых инфекционных осложнений у пациентки с ППТКЛ по причине возможных иммунных нарушений. Данный случай указывает на необходимость проведения полного объема диагностических исследований, включая инвазивные методы, такие как бронхоскопия со взятием БАЛ для реализации прецизионной, противоинфекционной и противоопухолевой терапий.

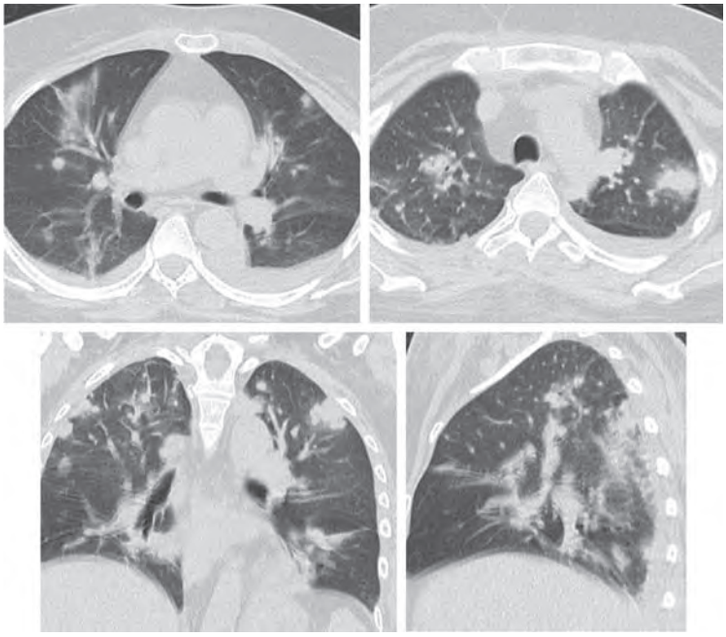


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 29.10.2025

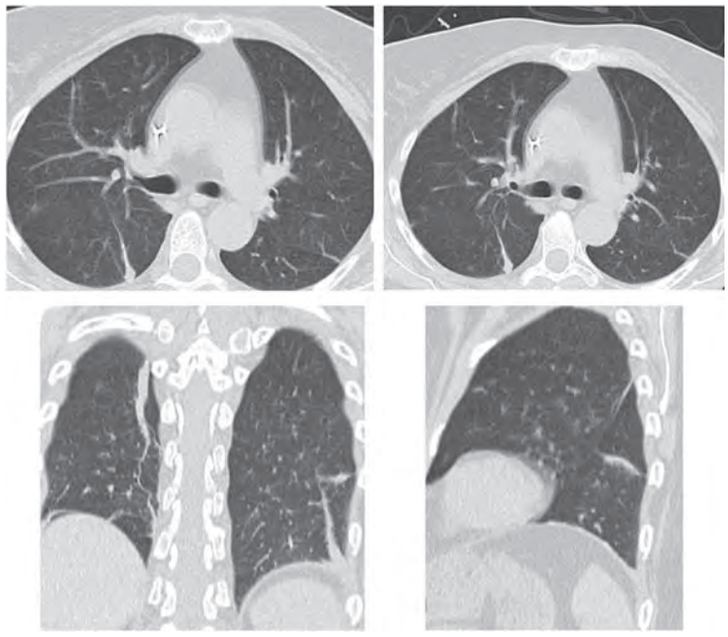


Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 19.11.2025

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

МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КАРБАПЕНЕМАЗОПРОДУЦИРУЮЩИХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ОТ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ «ИОКБ»; [3]ГБУЗ «ЧОКБ»; [4]ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; [5]ГБУЗ ТО «ОКБ № 1»; [6]ГБУЗ «ККБ»

Таблица 1. Чувствительность к антимикробным препаратам 307 *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (2007–2025 гг.)

Антибиотик	Категории чувствительности к антимикробным препаратам, *n* (%)				
	Р	УР	Ч	МПК50, мкг/мл	МПК90, мкг/мл
Колистин	44 (14,3)	0	263 (85,7)	0,064	16
Цефтазидим / Авибактам	94 (30,6)	0	213 (69,4)	0,125	>128
Амикацин	172 (56)	0	135 (44)	16	>128
Биапенем	Нет критериев			16	128
Имипенем	188 (61,2)	33 (10,7)	86 (28)	16	128
Меропенем	201 (65,5)	68 (22,1)	38 (12,4)	64	>128
Гентамицин	199 (64,8)	0	108 (35,2)	64	>128
Триметоприм / Сульфаметоксазол	227 (73,9)	9 (2,9)	71 (23,1)	>128	>128
Цефепим	288 (93,8)	4 (1,3)	15 (4,9)	>128	>128
Цефтазидим	291 (94,8)	3 (1)	13 (4,2)	128	>128
Левофлоксацин	298 (97)	3 (1)	6 (2)	32	128
Пиперациллин / Тазобактам	301 (98)	0	6 (2)	>128	>128
Тигециклин	Нет критериев			0,25	1

Примечание: Ч — чувствительный, У — чувствительный при увеличенной экспозиции, Р — резистентный.

Введение. *Klebsiella pneumoniae* — один из наиболее значимых внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции кровотока с высокой летальностью.

Цель работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры от больных заболеваниями системы крови в разные периоды исследования.

Материалы и методы. Изучение чувствительности к антимикробным препаратам было проведено среди *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами инфекции, находившихся на стационарном лечении в 8 лечебных учреждениях России, с 2007 по 2025 г. (январь—октябрь). Чувствительность *K. pneumoniae* к антимикробным препаратам оценивали методом серийных микроразведений в бульоне согласно критериям EUCAST (2025 г.). Наличие генов карбапенемаз (групп blaKPC, blaOXA48, blaVIM, blaIMP, blaNDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период было выделено 818 *K. pneumoniae* из гемокультуры, из которых 307 (37,5%) были с продукцией карбапенемаз. Среди генов карбапенемаз преобладали

группы OXA-48 (77,2%), далее следовали группы NDM (30,3%) и KPC (24,1%). Доля карбапенемаз группы NDM увеличилась с 7,8% (2015–2018 гг.) до 47,5% (2023–2024 гг., $p < 0,0001$) и составила 36,7% в 2015 г. ($p < 0,0001$). В табл. 1 представлена чувствительность 307 карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae* (КП — *K. pneumoniae*). Наиболее низкие показатели резистентности были определены к колистину (14,3%), причем в последние года наблюдается снижение до 2–6,1% (2023–2025 гг.), табл. 2. К цефтазидиму/авибактаму резистентными были 30,6% ($n = 94$) КП — *K. pneumoniae*. При мониторинге резистентность к цефтазидиму/авибактаму достоверно увеличилась с 7,8% (2015–2018 гг.) до 36,7% (2025 г., $p < 0,0001$) за счет увеличения штаммов с продукцией металлокарбапенемаз (NDM), значения МПК90 возросли с 0,5 до >128 мкг/мл (табл. 2). Высокая резистентность была определена к меропенему (65,5%), имипенему (61,2%) и амикацину (56%). Отмечено статистически значимое увеличение доли резистентных КП — *K. pneumoniae* к карбапенемам, из них к имипенему — с 10,2 до 85,7% ($p < 0,0001$), к меропенему — с 15,8% до 91,8% ($p < 0,0001$) с одновременным увеличением значений МПК90 имипенема с 8 до >128 мкг/мл, меропенема — с 32 до >128 мкг/мл, биапенема — с 8 до >128 мкг/мл (2007–2014 и 2025 г.).

Заключение. В процессе мониторинга у *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз отмечено статистически значимое увеличение резистентности к антипсевдомонадным карбапенемам, цефтазидиму/авибактаму при отсутствии возрастания резистентности к колистину. Резистентность к цефтазидиму/авибактаму увеличилась за счет увеличения штаммов с продукцией NDM.

Таблица 2. Чувствительность к антимикробным препаратам 307 *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз в разные периоды исследования

Противомикробный препарат	Чувствительность *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз									
	2007–2014, n = 19		2015–2018, n = 64		2019–2022, n = 76		2023–2024, n = 99		2025 (янв–окт), n = 49	
	P, n (%)	МПК90, мкг/мл	P, n (%)	МПК90, мкг/мл	P, n (%)	МПК90, мкг/мл	P, n (%)	МПК90, мкг/мл	P, n (%)	МПК90, мкг/мл
Колистин	2 (10,5)	4	24 (37,5)	128	13 (17,1)	16	2 (2)	1	3 (6,1)	2
Цефтазидим / Авибактам	0	0,125	5 (7,8)*	0,5	23 (30,3)	>128	48 (48,5)	>128	18 (36,7)*	>128
Амикацин	4 (21,1)	16	46 (71,9)	>128	52 (68,4)	>128	51 (51,5)	>128	19 (38,8)	>128
Биапенем	нет критериев	16	Нет критериев	16	Нет критериев	128	Нет критериев	128	Нет критериев	>128
Имипенем	2 (10,5)*	8	14 (21,9)	16	55 (72,4)	64	75 (75,8)	64	42 (85,7)*	>128
Меропенем	3 (15,8)*	32	9 (14,1)	16	63 (82,9)	>128	81 (81,8)	>128	45 (91,8)*	>128
Гентамицин	13 (68,4)	>128	55 (85,9)	>128	57 (75)	>128	48 (48,5	>128	26 (53,1)	>128
Триметоприм / Сульфаметоксазол	8 (42,1)	>128	57 (89,1)	>128	57 (75)	>128	71 (71,7)	>128	34 (69,4)	>128
Цефепим	17 (89,5)	>128	56 (87,5)	>128	71 (93,4)	>128	96 (97)	>128	48 (98)	>128
Цефтазидим	17 (89,5)	128	57 (89,1)	128	71 (93,4)	>128	97 (98)	>128	49 (100)	>128
Левофлоксацин	19 (100)	64	62 (96,9)	128	74 (97,4)	128	97 (98)	128	46 (93,9)	128
Пиперациллин /Тазобактам	18 (94,7)	>128	61 (95,3)	>128	75 (98,7)	>128	98 (99)	>128	49 (100)	>128
Тигециклин	нет критериев	2	нет критериев	2	Нет критериев	0,5	Нет критериев	0,5	Нет критериев	0,5

Примечание: Р — резистентный, *$p < 0,05$.

Феоктистова Е.П.[1], Лазарева О.В.[1], Малолеткина Е.С.[1], Чабаева Ю.А.[1], Двирнык В.Н.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТОВ РФ ПРИ ОКАЗАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ (СМП) С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК) МЕТОДОМ РЕЙТИНГОВАНИЯ

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

Введение. Лабораторная служба (ЛС) играет ключевую роль в гематологии, обеспечивая диагностику, мониторинг эффективности терапии и оценку состояния кроветворной системы с помощью широкого спектра исследований. Несмотря на оснащенность медицинских организаций (МО) лабораторным оборудованием, отмечается недостаточный объем лабораторных исследований (ЛИ), проводимых пациентам с ЗСК, что сказывается на качестве оказания СМП по гематологии в регионах.

Цель работы. Разработать критерии оценки организации ЛС, необходимой при СМП по профилю «гематология», на основании которых определить ее статус в субъекте РФ с последующими рекомендациями по совершенствованию.

Материалы и методы. При оказании СМП по профилю «гематология» комплексная лабораторная диагностика ЗСК включает базовые (гематологические, биохимические, гемостазиологические, иммунохимические (ИХ), микробиологические, вирусологические) и высокотехнологичные (иммунофенотипические (ИФТ), иммуногистохимические, цитогенетические (ЦГ), молекулярно-генетические (МГИ)) ЛИ. В разработанных нами чек-листах выделено 11 разделов, соответствующих различным направлениям ЛС, каждый разделен на подразделы (максимально — 12). Для разделов установили критерии оценки на основании перечня проводимых ЛИ по 0,5/1 балла и доп. критерии для ряда разделов: количество проводимых ЛИ и применяемые технологии (раздел «Микробиология»), наличие автоматизированного оборудования («Патологическая анатомия»). Сумма баллов по всем разделам позволила ранжировать МО. Проанализированы чек-листы 88 «якорных» МО за 2024–2025 гг. (искл. г.ф.з. Москва — не участвует в ФП «Развитие сети НМИЦ»).

Результаты и обсуждение. По результатам анализа чек-листов проведено ранжирование субъектов РФ по уровню организации ЛС: зеленая зона — ≥17 баллов (высокий уровень), желтая зона — от 16,9 до 8,0 балла (средний уровень) и красная зона — <8 баллов (низкий уровень). К зеленой зоне отнесены 20 из 88 субъектов РФ (22,7%), к желтой — 51 (58%), к красной — 17 (19,3%). В Приволжском федеральном округе (ФО) сосредоточено наибольшее количество МО зеленой зоны (6 из 88, 6,8%), что означает наибольшую доступность максимально широкого спектра ЛИ в этом ФО. Наибольшее количество МО желтой зоны находится в Центральном ФО (15 из 88, 17%). Для красной зоны максимум МО приходится на Южный ФО (5 из 88, 5,7%). Наименее представленными разделами ЛС в желтой зоне являются высокотехнологичные ЛИ — «ИФТ», «ЦГ» и «МГИ». В МО красной зоны эти разделы отсутствуют во всех «якорных» МО, не представлен раздел «ИХ».

Заключение. Рейтингование позволяет проводить комплексную и сравнительную оценку состояния ЛС, косвенно оценивать качество и доступность оказания СМП по гематологии. Регулярное обновление сведений, получаемых от «якорных» МО, позволяет актуализировать информацию о доступности и перечне проводимых ЛИ в регионах, выявлять проблемные разделы ЛС. Возможно использование данных рейтинга для визуализации состояния лабораторной службы региона по отношению к другим субъектам РФ, и разработке плана мероприятий по ее развитию и оптимизации в недостающих разделах.

Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Васильева Ю.В., Казикова Д.Е., Гапонова Т.В.

HLA-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ РАВНИНЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор HLA-совместимого неродственного донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток затрудняет чрезвычайный полиморфизм HLA-генов. Частота HLA-аллелей в значительной степени определяется географическим положением. Восточно-Европейская равнина, простирающаяся от Балтийского моря (условная западная граница — река Висла) до Уральских гор, от Баренцева и Белого морей до Черного, Азовского и Каспийского, характеризуется отсутствием географических факторов, препятствующих миграциям.

Цель работы. Изучить HLA генетические дистанции (Г. Д.) между донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) популяций Восточно-Европейской равнины, а также некоторыми другими евразийскими популяциями.

Материалы и методы. Для вычисления Г.Д. были привлечены данные 1968 доноров ГСК из Центрального федерального округа (ЦФО), за исключением Москвы и Московской области, самоопределившихся как русские, которые были HLA-типированы в отделении тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с помощью метода секвенирования следующего поколения (NGS), а также данные по частотам групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 у доноров ГСК некоторых российских и зарубежных популяций из открытых источников: русские Вологды, русские Ростова-на-Дону, белорусы, украинцы ЦФО, украинцы Казахстана, татары и башкиры Поволжского федерального округа, буряты, осетины, чеченцы, поляки, чехи, сербы, македонцы, румыны, турки, немцы, финны, саамы. Г.Д. определяли по методу Нея при помощи компьютерной программы Phylip (версия 3.69).

Результаты и обсуждение. Исследование показало значительную HLA-генетическую близость популяций русских центральных областей России, белорусов, поляков, а также южных русских — Г.Д. от 0,065 до 0,083 (таблица). Северные русские, представленные донорами ГСК из Вологды, отличались от этих популяций более значительно (Г.Д. от 0,290 до 0,453). Южные славяне — сербы и македонцы — отделялись от других славянских популяций, включенных в исследование, наиболее значительно (Г.Д. от 0,370 до 0,836). Татары были относительно близки русским ЦФО, украинцам Казахстана и южным русским (Г.Д. от 0,210 до 0,275). Башкиры были более значительно удалены от исследованных популяций Восточно-Европейской равнины (Г.Д. от 0,712 с татарами до 1,706 с русскими Вологды). Филогенетическое дерево исследованных популяций представлено на рисунке.

Заключение. Популяции Восточно-Европейской равнины характеризуется как относительной HLA-генетической однородностью, так и региональными особенностями. При планировании региональных приоритетов по привлечению потенциальных неродственных доноров ГСК следует учитывать, что северные русские HLA-генетически более удалены от других популяций славян Восточно-Европейской равнины, а также то, что Г.Д., разделяющие российские популяции разного этнического происхождения, значительно варьируют.

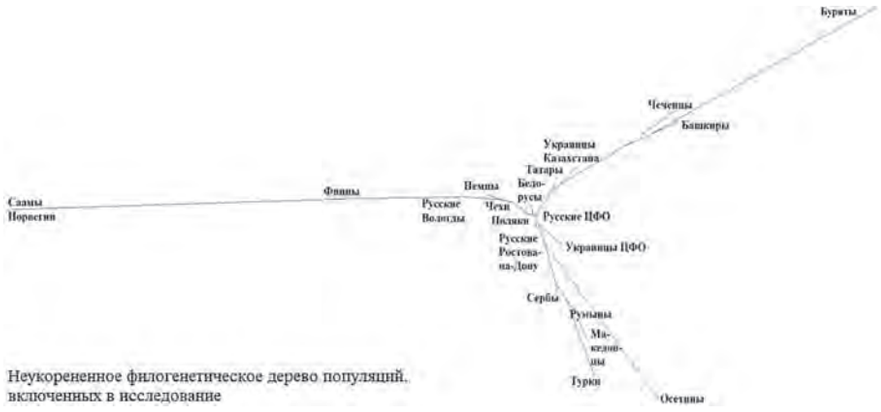


Рис. Филогенетическое дерево по генам HLA популяций, включенных в исследование

Таблица. Генетические дистанции по генам HLA между популяциями, включенными в исследование

	Популяции	1 Русские (ЦФО)	2 Русские (Р-на-Д)	3 Русские (Вологда)	4 Украинцы (ЦФО)	5 Белорусы	6 Украинцы Казахстана	7 Татары	8 Башкиры	9 Буряты Забайкальского края	10 Поляки	11 Чехи	12 Сербы	13 Румыны	14 Турки	15 Македонцы	16 Осетины	17 Чеченцы	18 Немцы	19 Финны	20 Саамы Норвегии
1	Русские (ЦФО)	0	0,0729	0,2896	0,2486	0,0705	0,2902	0,21	0,8686	2,0936	0,0653	0,1444	0,4124	0,4561	0,8658	0,7564	1,1844	1,053	0,2884	0,891	2,6318
2	Русские (Р-на-Д)	0,0729	0	0,4526	0,2017	0,1307	0,4232	0,2745	0,9281	2,383	0,0924	0,2094	0,3704	0,4357	0,861	0,7302	1,2682	1,0216	0,3747	1,0758	2,8547
3	Русские (Вологда)	0,2896	0,4526	0	0,547	0,3192	0,7293	0,6583	1,7055	2,756	0,4227	0,3767	0,8358	0,7349	1,3765	1,0827	1,4378	1,8411	0,3755	0,6121	2,1844
4	Украинцы (ЦФО)	0,2486	0,2017	0,547	0	0,235	0,53	0,4339	1,1656	2,8764	0,2207	0,3206	0,4621	0,5568	1,2276	0,8436	1,0531	1,2272	0,4857	1,259	2,737
5	Белорусы	0,0705	0,1307	0,3192	0,235	0	0,3408	0,3082	0,8706	2,3783	0,0829	0,1619	0,4752	0,485	1,0071	0,7385	1,1282	0,9699	0,2815	0,9327	2,6889
6	Украинцы Казахстана	0,2902	0,4232	0,7293	0,53	0,3408	0	0,2457	0,717	2,0031	0,3355	0,4683	0,7259	0,8691	1,0221	1,1861	1,3821	1,0067	0,6036	1,2568	3,3026
7	Татары	0,21	0,2745	0,6583 0	0,4339	0,3082	0,2457	0	0,712	1,9706	0,2312	0,2984	0,6124	0,6764	0,7806	1,0367	1,2683	0,9355	0,5021	1,1907	3,2099
8	Башкиры	0,8686	0,9281	1,7055	1,1656	0,8706	0,717	0,712	0	1,5279	0,878	1,0805	1,1996	1,6262	1,5462	1,8246	1,8797	0,5716	1,166	1,8166	3,8244
9	Буряты Забайкальского края	2,0936	2,383	2,756	2,8764	2,3783	2,0031	1,9706	1,5279	0	2,1682	2,165	2,4866	2,6073	2,307	3,0185	3,5053	2,6072	2,1266	2,6046	3,789
10	Поляки	0,0653	0,0924	0,4227	0,2207	0,0829	0,3355	0,2312	0,878	2,1682	0	0,0888	0,3838	0,453	0,9102	0,7914	1,1547	1,0022	0,2426	0,9774	2,7328
11	Чехи	0,1444	0,2094	0,3767	0,3206	0,1619	0,4683	0,2984	1,0805	2,165	0,0888	0	0,4942	0,5246	0,9326	0,8468	0,9867	1,1324	0,1316	0,9906	2,5933
12	Сербы	0,4124	0,3704	0,8358	0,4621	0,4752	0,7259	0,6124	1,1996	2,4866	0,3838	0,4942	0	0,2273	0,6202	0,2891	1,1631	0,9192	0,7247	1,4602	3,3771
13	Румыны	0,4561	0,4357	0,7349	0,5568	0,485	0,8691	0,6764	1,6262	2,6073	0,453	0,5246	0,2273	0	0,481	0,1512	1,2766	1,2636	0,8154	1,5927	3,5422
14	Турки	0,8658	0,861	1,3765	1,2276	1,0071	1,0221	0,7806	1,5462	2,307	0,9102	0,9326	0,6202	0,481	0	0,5757	1,6718	1,0259	1,3175	2,0571	4,2702
15	Македонцы	0,7564	0,7302	1,0827	0,8436	0,7385	1,1861	1,0367	1,8246	3,0185	0,7914	0,8468	0,2891	0,1512	0,5757	0	1,3206	1,3458	1,166	2,0478	4,0615
16	Осетины	1,1844	1,2682	1,4378	1,0531	1,1282	1,3821	1,2683	1,8797	3,5053	1,1547	0,9867	1,1631	1,2766	1,6718	1,3206	0	1,6863	1,2639	2,5681	4,0178
17	Чеченцы	1,053	1,0216	1,8411	1,2272	0,9699	1,0067	0,9355	0,5716	2,6072	1,0022	1,1324	0,9192	1,2636	1,0259	1,3458	1,6863	0	1,294	2,1521	4,6328
18	Немцы	0,2884	0,3747	0,3755	0,4857	0,2815	0,6036	0,5021	1,166	2,1266	0,2426	0,1316	0,7247	0,8154	1,3175	1,166	1,2639	1,294	0	0,6061	2,2166
19	Финны	0,891	1,0758	0,6121	1,259	0,9327	1,2568	1,1907	1,8166	2,6046	0,9774	0,9906	1,4602	1,5927	2,0571	2,0478	2,5681	2,1521	0,6061	0	1,5835
20	Саамы Норвегии	2,6318	2,8547	2,1844	2,737	2,6889	3,3026	3,2099	3,8244	3,789	2,7328	2,5933	3,3771	3,5422	4,2702	4,0615	4,0178	4,6328	2,2166	1,5835	0

Генетические дистанции между популяциями, включёнными в исследование

- генетическая дистанция 0%
- генетическая дистанция менее 0,1%
- генетическая дистанция 0,1%-0,5%
- генетическая дистанция 0,5%-1%
- генетическая дистанция 1%-2%
- генетическая дистанция более 2%

Цветков Н.Ю., Цвирко К.С., Полищук П.А., Лаушкина В.О., Иванов А.С., Шакирова А.И., Лепик К.В., Рудакова Т.А., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

ВЛИЯНИЕ ЛУСПАТЕРЦЕПТА НА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В КОНТЕКСТЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Миелодиспластические новообразования (МДС) и острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) являются частыми показаниями к аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Гипофункция, отторжение трансплантата, рецидивы после ТКМ (Рудакова Т.А. и др., 2019) связаны с микроокружением и мезенхимальными стромальными клетками (МСК) костного мозга. Препарат луспатерцепт используется при анемии у пациентов с МДС до ТКМ, воздействуя на эритропоэз и МСК (Wobus M. et al., 2021). Предполагается, что эти эффекты могут быть транслированы на посттрансплантационный период (Xin X. et al., 2025).

Цель работы. Оценка влияния луспатерцепта на экспрессию генов поддержки кроветворения в МСК пациентов с МДС и ОМЛ до и после ТКМ.

Материалы и методы. В исследование включены 38 пациентов с ОМЛ (n = 13) и МДС (n = 25). Медиана возраста составила 52 года (19–65). Медиана времени до ТКМ 292 дня (43–5342). Медиана наблюдения после ТКМ 347 дней (14–855). МСК выделялись из костного мозга пациентов до ТКМ (медиана 18 дней (7–72)) и после ТКМ (медиана 55 дней (13–101)) и культивировались в двух повторах: с луспатерцептом и контроль. Далее из МСК выделялась РНК и проводилась количественная ПЦР для определения экспрессии генов *ITGB1, KITLG, CDH2, VCAM1, THPO, FLT3, CXCL12*.

Результаты и обсуждение. Однолетние исходы после ТКМ составили: общая выживаемость (ОВ) — 60% (42–74); выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 50% (33–64); частота прогрессирования — 24% (12–38); летальность без прогрессирования (ЛБП) — 27% (14–42). Частота острой РТПХ на день 150 составила 29% (16–44), хронической РТПХ на 1 год — 34% (20-49). Ни у одного пациента не было зарегистрировано неприживления трансплантата, но 3 пациента умерли до дня 30 от инфекционных осложнений. Частота тяжелой гипофункции трансплантата составила 63% (46–76) на 1 год после ТКМ. У 23 пациентов был получен рост МСК. До ТКМ было выявлено повышении экспрессии генов *ITGB1, KITLG, VCAM1, CXCL12* (p < 0,05) в группе луспатерцепта относительно контроля. После ТКМ было выявлено повышении экспрессии генов *ITGB1, KITLG, CDH2, VCAM1, THPO, CXCL12* (p < 0,05) в группе луспатерцепта относительно контроля. При сравнении контрольных образцов в точках до и после ТКМ повышалась экспрессия генов *ITGB1, KITLG, CDH2, VCAM1* (p < 0,05). При сравнении образцов с луспатерцептом в точках до и после ТКМ повышалась экспрессия гена *KITLG* (p < 0,05). В группе с успешным культивированием МСК наблюдалось увеличение ОВ, ВБП, хронической РТПХ, снижение ЛБП (p < 0,05). После ТКМ отмечалась отрицательная корреляция экспрессии генов *KITLG* и *EVI* (p < 0,05). Корреляции экспрессии исследованных генов с длительностью приживления и количеством гемотрансфузий после ТКМ выявлено не было.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о способности луспатерцепта усиливать экспрессию генов поддержки кроветворения в МСК костного мозга пациентов с МДС и ОМЛ как до, так и после ТКМ. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования

Исследование выполнено при поддержке гранта Ракфонда (Конкурс научно-исследовательских проектов в онкологии 2022-01).

Чабаева Ю.А.[1], Малолеткина Е.С.[1], Лазарева О.В.[1], Шухов О.А.[1], Куликов С.М.[1], Старченко С.Э.[1], Суримова В.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННЫХ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ФОНДОВ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ (ТФОМС) ДЛЯ АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РЕГИОНОВ РФ

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

Введение. Данные ТФОМС являются наиболее достоверным и полным структурированным источником первичной информацией по всем случаям оказания медицинской пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК) в регионе. В НМИЦ гематологии с 2023 г. данные ТФОМС наряду с другими источниками используются для комплексного анализа состояния гематологической службы.

Цель работы. Оценить место и значение данных ТФОМС для анализа состояния гематологической службы РФ в рамках деятельности НМИЦ.

Материалы и методы. Из субъектов РФ были получены деперсонифицированные файлы реестров счетов на оплату медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови, соответствующие кодам МКБ-10 С81–С96, D45–D47, D50–D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1 в формате xml за период с 2021 по 2024 г. с возможность уникальной идентификации деперсонифицированных пациентов.

Результаты и обсуждение. В течение последних 3 лет данные ТФОМС на постоянной основе используются для оценки структурной нагрузки на медицинские организации региона (какие медицинских организации осуществляется помощь профильным пациентам, распределение объемов КСГ между участниками лечебного процесса, перечень лекарственных препаратов, маршрутизация пациентов и т. п.). На основании проведенного анализа мы видим, что в структурная нагрузка на медицинские организации ассоциирована с моделью оказания медицинской помощи (многопрофильная МО — онкологический диспансер, только многопрофильная МО), маршрутизация пациентов зависит от нозологии (лейкозы, лимфомы и неопухолевые ЗСК маршрутизируются по-разному) и региональной специфики. Объемы оказания медицинской помощи для опухолевых и неопухолевых ЗСК крови сопоставимы. На рисунке представлен реальный пример распределение объемов медицинской помощи в условиях стационара и дневного стационара между медицинскими организациями одного из регионов. Но на основании данных ТФОМС не удается оценить структуру и объемы выполнения в регионах высокотехнологичных исследований, так как в большинстве регионов РФ молекулярно-генетические исследование осуществляются в рамках межтерриториальных расчетов. Также на основании этих данных не удается оценить объемы, передаваемые из региона в федеральные медицинские организации или другие регионы. Для отслеживания

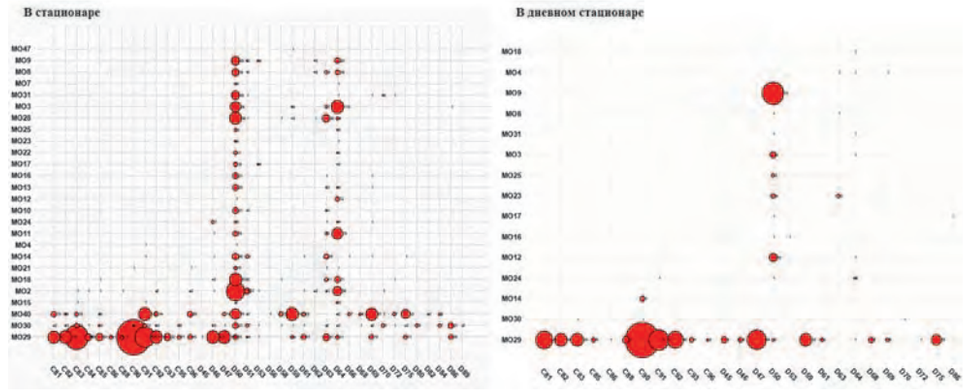


Рис. Распределение объемов оказания медицинской помощи в условиях стационара и дневного стационара между МО региона

движения пациентов между региональными и федеральными медицинскими организациями планируется обращения в федеральный фонд. При этом необходимо решить проблему унифицированной персональной идентификации. Также данные ТФОМС из-за сложностей с правильной идентификацией первичного диагноза по пациенту не могут использоваться для получения эпидемиологических оценок по структуре заболеваемости.

Заключение. Данные ТФОМС наряду с другими источниками информации являются источником информации для анализа реальной инфраструктуры здравоохранения региона, объемов оказания медицинской помощи, маршрутизации пациентов, но не могут использоваться для получения эпидемиологических оценок о заболеваемости и структуре заболеваемости, и не могут заменить профессионального регистра с детализированными и верифицированными диагнозами.

Чулкова А.А.[1], Кохно А.В.[1,2], Двирнык В.Н.[1], Макарик Т.В.[1], Наумова И.Н.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ МУТАЦИЙ ГЕНА *Jak2* ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОМ НОВООБРАЗОВАНИИ С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ И ТРОМБОЦИТОЗОМ

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

Введение. Для миелодиспластического синдрома с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) характерна высокая частота соматических мутаций. Диагностически значимы для них мутации в гене *SF3B1*, которые ассоциированы с образованием кольцевых сидеробластов. Наиболее часто с ними сочетаются мутации генов *TET2* (25%), *DNMT3A* (19%), *ASXL1* (11%), *RUNX1* (9%). В то же время мутации гена *Jak2*, по литературным данным, выявляются в 4% случаев МДС-КС и более характерны для миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС-Т). Считается, что они определяют миелопролиферативные проявления при МДС/МПН-КС-Т и их частота составляет в среднем 35%.

Цель работы. Определить встречаемость мутаций гена *Jak2* у пациентов с МДС-КС с линейной (МДС-КС-ЛД) и мультилинейной (МДС-КС-МД) дисплазией и МДС/МПН-КС-Т.

Материалы и методы. В исследование включено 112 пациентов, из них с верифицированным диагнозом МДС-КС-ЛД — 17, МДС-КС-МД — 57, МДС/МПН-КС-Т — 21, МДС с линейной и мультилинейной дисплазией (МДС-ЛД/МД) — 17 (в соответствии с классификацией ВОЗ-2017). Возраст пациентов — 22–89 лет (медиана — 65 лет), соотношение мужчины : женщины — 58 : 54. Статистическая обработка данных проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и последующего *пост-хок* теста Тьюки.

Результаты и обсуждение. Мутации гена *Jak2* были выявлены у 19 человек, что в общей выборке пациентов составило 17,0%. Частота встречаемости мутаций гена *Jak2* в сравниваемых группах: МДС-КС-ЛД — 4 из 17 (23,5%), МДС-КС-МД — 4 из 57 (7,0%), МДС/МПН-КС-Т — 7 из 21 (33,3%), МДС-ЛД/МД — 4 из 17 (23,5%). При этом оказалось, что в группе МДС-КС-МД ген *Jak2* был мутирован статистически значимо реже по сравнению с МДС/МПН-КС-Т (p = 0,03), других достоверных различий выявлено не было. Наблюдалась следующая аллельная нагрузка мутированного гена: МДС-КС-ЛД — 1,0-5,0% (Me 2,0%), МДС-КС-МД — 1,0%, МДС/МПН-КС-Т — 1,0-30,0% (Me 13,0%), МДС-ЛД/МД — 1,0-2,3% (Me 1,0%). Мутантная аллельная нагрузка была достоверно выше у пациентов с МДС/МПН-КС-Т, чем у пациентов с МДС-КС (p = 0,03), а также чем у всех пациентов без тромбоцитоза вне зависимости от наличия кольцевых сидеробластов (p = 0,008).

Заключение. Частота встречаемости мутаций гена *Jak2* у пациентов с МДС/МПН-КС-Т составила 33,3% и была достоверно выше, чем у пациентов с МДС-КС-МД. Аллельная нагрузка мутантного гена *Jak2* была значимо выше у пациентов с МДС/МПН-КС-Т, чем у пациентов без тромбоцитоза, независимо от наличия кольцевых сидеробластов, что было ассоциировано с миелопролиферативными характеристиками этого заболевания. Наличие при МДС мутаций гена *Jak2* с низкой аллельной нагрузкой указывает на клональность кроветворения и не оказывает влияния на клиническую картину.

Шатилова А.А.[1], Будаева И.Г.[2], Матвиенко Ю.Д.[3], Чупракова А.С.[1], Грозов Р.В.[2], Миролюбова Ю.В.[2], Рыжкова Д.В.[2], Ломаиа Е.Г.[2], Гиршова Л.Л.[2]

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АЛЛО-ТГСК В ТЕРАПИИ ОМЛ С ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

[1]ГБУЗ КО «ЦГКБ»; [2]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [3]ЗАО «Фарм-Холдинг»

Введение. Экстрамедуллярное поражение (ЭМП) выявляется в 2,5–9% случаев впервые диагностированного ОМЛ. Эффективность таргетных препаратов у пациентов с ЭМП не оценивалась в крупных рандомизированных исследованиях, кроме того, отсутствуют доказательные ориентиры для определения оптимального времени выполнения алло-ТГСК (особенно для пациентов с изолированными поражениями), что диктует актуальность настоящего исследования.

Цель работы. Оценить эффективность таргетной терапии и определить оптимальный временной интервал для выполнения алло-ТГСК у пациентов с ЭМП при ОМЛ.

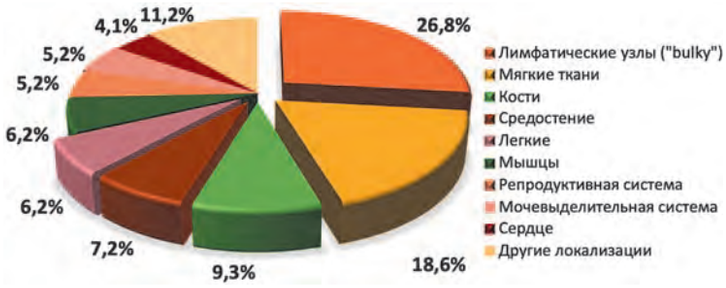


Рис. 1. Локализации экстрамедуллярного поражения в исследуемой группе пациентов

Материалы и методы. В исследование включено 49 пациентов (31 мужчина и 18 женщин, медиана возраста — 39 лет (13–84)) с ЭМП при ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и ГБУЗ КО «ЦГКБ» с 2009 по 2025 год. Локализации поражения представлены на рис. 1. Изолированное ЭМП верифицировано

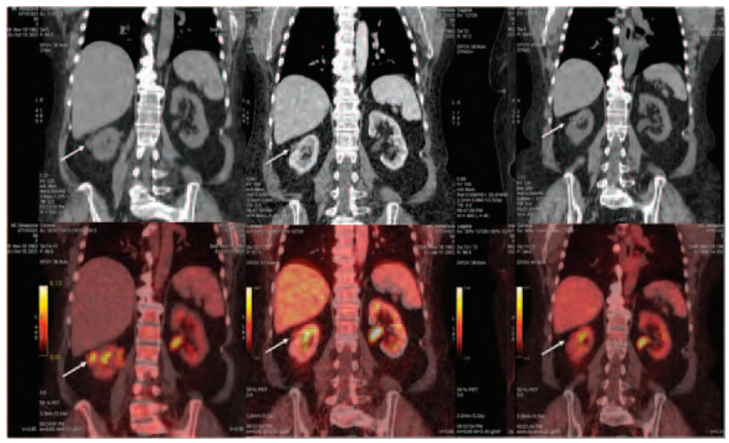


Рис. 2. Динамика ПЭТ-КТ пациентки с экстрамедуллярным поражением правой почки на фоне проводимой терапии гилтеритинибом

у 24,5% (12/49). Гемтузумаб озогамицин (GO) получили 10 пациентов с рецидивным/рефрактерным ОМЛ (Р/Р ОМЛ), режимы с включением венетоклакса (Ven) — 18 пациентов (из которых 27,8% (5/18) — в качестве индукционной терапии), гилтеритиниб — 1 пациент. Алло-ТГСК была выполнена 24 пациентам (49%).

Результаты и обсуждение. Использование высоких доз цитарабина имело преимущество по сравнению с другими вариантами терапии в частоте достижения полной ремиссии (ПР) у первично рефрактерных пациентов (92,3% vs. 28,6%, p = 0,004) и пациентов с персистенцией ЭМП на фоне достижения костномозгового ответа (КМО) (100% vs. 33,3%, p = 0,002) и ассоциировалось со снижением риска развития раннего (в первые 6 мес.) рецидива (РР) (32,2% vs. 88,9%, p = 0,006) и улучшением показателей ОВ (медиана не достигнута vs. 6 мес., p < 0,0005). Общая частота ответа на Ven-содержащие режимы терапии составила 40% (2/5) у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ и 60% (6/13) в группе Р/Р ОМЛ. На фоне терапии Ven ПР с элиминацией ЭМП достигли трое пациентов, у которых ранее был зарегистрирован лишь КМО. Добавление GO к режимам высокой (FLAG ± Ida) и низкой (5-AZA + Ven) интенсивности позволило достичь ответа у 66,7% (4/6) и 100% (4/4) пациентов соответственно. Гилтеритиниб был эффективен у пациентки с персистенцией ЭМП после курса терапии «7 + 3 + мидостаурин» (рис. 2). У 23 пациентов зарегистрирован рецидив заболевания (26,1% — костномозговой, 34,8% — изолированный экстрамедуллярный, 39,1% — сочетанный), из которых у 39,1% — в первые 6 месяцев. После алло-ТГСК частота изолированных экстрамедуллярных рецидивов составила 85,7% (6/7). Пациенты имели ниже риск развития РР (10% против 86%, p = 0,002), а также преимущество в показателях ОВ (медиана не достигнута vs. 14,6 мес., p = 0,043) и БРВ (медиана не достигнута vs. 4,7 мес., p = 0,002) в случаях выполнения алло-ТГСК в первой ПР (рис. 3). Поддерживающая терапия после ТКМ проводилась 9 пациентам: 3 пациента получили курсы 5-AZA в монорежиме, 5 пациентов — 5-AZA + DLI и 1 пациентка — гилтеритиниб.

Заключение. Терапия соматически сохранных пациентов с ЭМП на фоне ОМЛ должна быть основана на применении высокоинтенсивных режимов. В ситуациях резистентности к стандартной терапии целесообразно подключение таргетных препаратов. Наиболее предпочтительным временем для проведения алло-ТГСК является первая ПР.

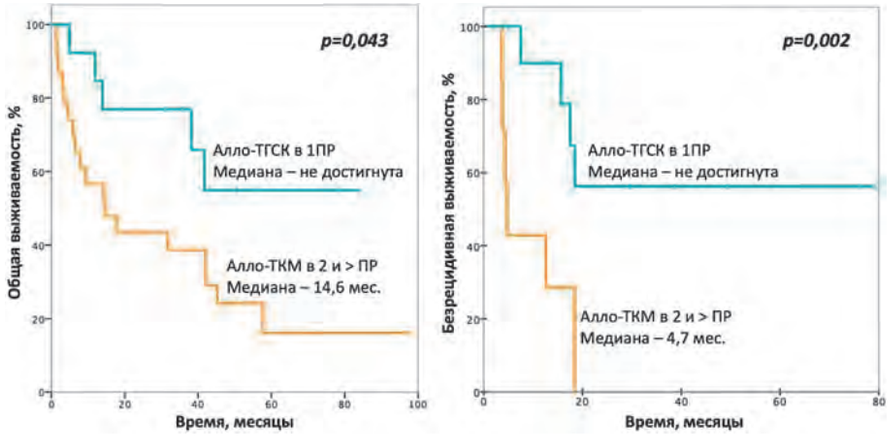


Рис. 3. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов с экстрамедуллярным поражением при ОМЛ в зависимости от сроков выполнения алло-ТГСК

Шатохин Ю.В.[1], Асланян К.С.[2], Комарцева Е.Ю.[3], Головина Е.М.[2], Погосян М.Р.[2], Строкова Н.В.[2], Хаспекян А.Х.[2], Гончарова Л.В.[2], Козырева В.А.[3], Каплина А.А.[3], Милованова О.В.[3], Широкова З.А.[3], Лапина Е.С.[3], Ефимова С.В.[3], Снежко И.В.[1], Рябикина Е.В.[1], Дегтерева Е.В.[1], Бурнашева Е.В.[1]

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ФГБОУ ВО «РОСТГМУ» Минздрава России; [2]ГБУ РО «ОДКБ»; [3]ГБУ РО «РОКБ»

Введение. Эффективность лечения наследственных коагулопатий на сегодняшний день зависит от доступности лабораторной диагностики активности факторов (F) свертывания и титра ингибиторов, проведения современной факторной и нефакторной терапии.

Цель работы. Анализ оказания медицинской помощи взрослому и детскому населению с данной патологией в Ростовской области (РО).

Материалы и методы. Представлены данные регистра и особенности ведения пациентов с наследственными коагулопатиями в РО.

Результаты и обсуждение. Численность населения РО на 1 января 2025 г. составила 4 137,3 тыс. человек. 2,4% от общего количества пациентов с гемофилией в РФ проживают на территории РО, что в 2 раза выше, чем в среднем по стране. Гемофилия А (ГА) диагностирована у 64 детей и 102 взрослых, гемофилия В (ГВ) — соответственно у 5 и 10. Среди 102 взрослых препараты распределены так: мороктоког альфа — у 19, октоког — у 21, симоктоког — у 16, эфмороктоког — у 23, фактор VIII — у 4, эмицизумаб — у 19. В связи с сохраняющимся геморрагическим синдромом переведены с октокога и мороктакога на эфмороктоког 33 пациента; с октокога, мороктакога, эфмороктокога на эмицизумаб — 17. 3 пациента переведены вначале на эфмороктоког, затем на эмицизумаб. 26 пациентов с болезнью Виллебранда (ВБ) получают комбинированную терапию. Среди детей : при ГА эмицизумаб — у 39, эфмороктоког — у 16, плазменный F VIII — у 9, у 6 с ингибиторной формой ГА — эмицизумаб, из них у двух проведена индукция иммунной толерантности по Боннскому протоколу, достигнута полная элиминация ингибитора. БВ — у 45 (18 на факторной терапии, 27 с БВ I типа — без терапии). Редкие коагулопатии — у 11: дефицит FI — у 2, дефицит FV — у 2, дефицит FVII — у 5, дефицит FX — у 2; сочетанные коагулопатии: БВ + ГА — у 1, БВ + ГВ — у 1, БВ + дефицит FVII — у 1. У одного из ингибиторных пациентов введение эмицизумаба инициировано по экстренным показаниям (субарахноидальное кровоизлияние, гемартроз), что позволило достичь контроля над кровоточивостью в течение суток. Проведено более 20 оперативных вмешательств, в том числе 2 нейрохирургических при ГА. В 2026 году планируется кардиохирургическая операция — закрытие открытого артериального протока. В настоящее время на базе областной детской клинической больницы проводится определение титров ингибиторов FVIII, FIX и фактора Виллебранда.

Заключение. Оказание медицинской помощи пациентам с наследственными коагулопатиями в РО проводится в полном объеме. РО входит в топ-10 регионов по инновационной терапии, которую получают 42% больных, что в 2025 г. на 23% больше, чем в 2024 г.

Шналиева Н.А., Осипов Ю.С., Степанова Н.В., Подманкова Ю.И., Аксенов М.В., Адмакина А.С., Ломаиа Е.Г.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Введение. Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) является ключевой опцией терапии ряда гемобластозов. Однако частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у реципиентов алло-ТКМ превышает показатели в общей популяции. Наличие

ССЗ с ранее перенесенными вмешательствами на коронарных артериях и использование кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии усиливают риск неблагоприятных исходов.

Цель работы. Оценить клиническую реализуемость проведения алло-ТКМ у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым (СС) анамнезом и проанализировать их посттрансплантационные исходы.

Материалы и методы. В исследование включено 6 пациентов (4 мужчин, 2 женщины, медиана возраста 58,5 года) с гемобластозами (медиана времени наблюдения гемобластоза составила 83,5 мес.) и подтвержденными ССЗ в анамнезе, в том числе перенесших чрескожные коронарные вмешательства, аорто- и маммарокоронарное шунтирование. Соответственно все пациенты были стратифицированы в категорию очень высокого СС-риска. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Всем пациентам была проведена алло-ТКМ. Оценивались: анамнез ССЗ и лабораторно-инструментальные данные (электрокардиография, эхокардиография, маркеры атеросклероза и миокардиальной дисфункции) перед принятием решения об алло-ТКМ; анамнез противоопухолевой терапии; тип режима кондиционирования и профилактики РТПХ; кардиопротективная терапия (ингибиторы АПФ, β-блокаторы, статины, антиагреганты/антикоагулянты; частота и характер кардиальных событий в ранние (<100 дней) и поздние сроки после алло-ТКМ. Всем больным был рассчитан риск согласно CARE-BMT Risk Score, что позволило стратифицировать развития нового ССЗ или ухудшения течения, имеющегося в течение одного и пяти лет.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Пациент	Основное заболевание (гемобластоз)	СС-анамнез	Период времени с момента ССС / реваскуляризации миокарда до аллогенной ТКМ, мес	CARE-BMT	Кардиопротективная терапия
Ж., 53 года	Эссенциальная тромбоцитопения, бластная трансформация	Инфаркт миокарда со стентированием ПКА 06.06.2024	11	5	Дезагрегант, бета-блокатор, статин
М., 67 лет	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	Инфаркт миокарда, стентирование ПМЖВ 06.06.2023. Стеноз аортального и митрального клапанов. Артериальная гипертензия	12	7	Дезагрегант, бета-блокатор, статин
М., 48 лет	Лимфома Ходжкина (лучевая терапия на область средостения), через 13 лет – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения, стентирование ОА 02/2018 г.	60	4	Дезагрегант, бета-блокатор, блокатор Са-каналов, статин
М., 52 года	Хронический миелолейкоз	Стабильная ИБС, многососудистое поражение КА, аортокоронарное шунтирование 15.11.2017	48	6	Дезагрегант, бета-блокатор, статин
Ж., 65 лет	Периферическая Т-клеточная лимфома	Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) 2008 г.	192	5	Не требовалось
М., 64 года	Острый миелоидный лейкоз	Стабильная стенокадия напряжения, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения (2010 г.)	84	11	Дезагрегант, бета-блокатор, ингибитор АПФ, статин

Сокращения: СС-сердечно-сосудистый, ССС – сердечно-сосудистое событие, ТКМ – трансплантация костного мозга, CARE-BMT – Cardiovascular Registry in Bone Marrow Transplantation; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КА – коронарные артерии; ОА – огибающая артерия; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

Результаты и обсуждение. Детали трансплантационного этапа представлены в табл. 2. Медиана времени наблюдения за пациентами после аллогенной ТКМ составила 23,5 мес. Четверо пациентов живы после алло-ТКМ, ухудшения ССЗ в посттрансплантационном периоде не зарегистрировано (двое — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и хроническим миелолейкозом соответственно — имели анамнез нестабильной стенокардии и шунтирования коронарных артерий; один — страдавший острым миелоидным лейкозом — со стабильной ИБС, анамнезом нарушения мозгового кровообращения и артериального тромбоза; одна пациентка — с периферической Т-клеточной лимфомой — с анамнезом инфаркта миокарда с интактными коронарными артериями (MINOCA)). Двое пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и стентированием коронарных артерий (гемобластозы — гепатолиенальная Т-клеточная лимфома и бластная трансформация эссенциальной тромбоцитемии) имели стабильный СС-статус, однако умерли в посттрансплантационном периоде вследствие рецидива основного заболевания.

Заключение. Наличие ССЗ, в том числе требующих проведения реваскуляризации миокарда, не является абсолютным противопоказанием к проведению алло-ТКМ. Стабильный статус ССЗ и продолжение кардиопротективной терапии в посттрансплантационном периоде обеспечивают возможность безопасного выполнения трансплантации и предотвращают прогрессирование СС-патологии.

Таблица 2. Детали трансплантационного этапа, исходы терапии

Пациент	Режим кондиционирования	Дата аллогенной ТКМ	Период наблюдения после аллогенной ТКМ, мес	Исход
Ж., 53 года	FluBu8 / PtCy + Rux	09.04.2024	8	Смерть 12/2024 (рецидив гемобластоза)
М., 67 лет	FluBend / Pt-Cy Rux Abatacept)	19.06.2024	14	Смерть 08/2025 (рецидив гемобластоза)
М., 48 лет	FluBu8 / Pt-CY	20.02.2023	33	Жив, СС-осложнений нет
М., 52 года	FluBu8 / Pt-Cy-Tx-MMF	02.11.2021	48	Жив, СС-осложнений нет
Ж., 65 лет	FluBu8 / Pt-CY-Tx-MMF	11.09.2024	14	Жива, СС-осложнений нет
М., 64 года	FluBu8 / Pt-Cy-Tx-MMF	30.03.2017	104	Жив, СС-осложнений нет

Сокращения и аббревиатуры: ТКМ - трансплантация костного мозга; FluBu8 – флударабин 150 мг/м2 + бусульфан 8 мг/кг; PtCy – посттрансплантационный циклофосфамид; Rux – руксолитиниб; FluBend – флударабин 90 мг/м2 + бендамустин 130 мг/м2; Tx – такролимус; MMF – микофенолата мофетил; СС – сердечно-сосудистый

Эльгарова Д.А., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Марьина С.А., Менделеева Л.П.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунопарез (ИП) — подавление секреции поликлональных иммуноглобулинов (Ig) — выявляется у 80–90% больных множественной миеломой (ММ) при установлении диагноза. Исследования демонстрируют, что персистенция ИП в процессе терапии достоверно ассоциируется со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Цель работы. Оценить восстановление поликлональных Ig на различных этапах терапии больных ММ, включая ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 66 больных ММ (31 муж. и 35 жен) в возрасте 47–72 года (медиана 62), госпитализированных в отделение в 2019–2022 гг. По ISS у 6 больных (9,1%) отмечена I ст., у 18 (27,3%) — II ст. и у 42 (63,6%) — III ст. Все больные получили индукционную терапию бортезомиб-содержащими режимами; у 42 (63,6%) дополнительно применяли иммуномодуляторы, а у 6 больных (9,1%) — моноклональные антитела к CD38. У всех 66 больных был достигнут ≥ ЧО, далее выполнена 1 ауто-ТГСК. Поддерживающая терапия леналидомидом назначена 32 больным. Всем больным проводилось расширенное иммунохимическое исследование крови в дебюте, перед ауто-ТГСК, через 3 и 12 мес. после ауто-ТГСК. ИП определяли как снижение концентрации хотя бы одного поликлонального Ig ниже нормы, при этом глубокий ИП-снижение концентрации хотя бы одного нормального Ig в два и более

раза относительно нижней границы нормы, полный ИП-снижение концентрации всех трех классов Ig ниже референсного диапазона.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания нормальная концентрация поликлональных Ig выявлялась всего лишь у 21,2%, в то время как среди 78,8% (n = 52) больных с ИП глубокие формы отмечались в 84,6% (n = 44) случаев, а полный ИП у 61,5% (n = 32) больных. После завершения индукции ИП наблюдался в 81,8% случаев, однако частота встречаемости глубокого ИП снизилась почти вдвое — с 84,6 до 45,5%. После ауто-ТГСК отмечалась тенденция к восстановлению гуморального иммунитета. Так, на +3 мес. после ауто-ТГСК ИП выявлялся лишь у 74,2%, при этом глубокий ИП отмечен у 17,4%, а полный — у 13% больных соответственно. Через 12 мес. после ауто-ТГСК полное восстановление концентрации поликлональных Ig отмечалось у 61,3% больных. ИП сохранялся у 38,7% пациентов, при этом как глубокий, так и полный отмечался лишь в 8,3% случаев. Предпринята попытка определить взаимосвязь сохраняющегося после ауто-ТГСК ИП на частоту развития прогрессии заболевания. Так, у всех больных с персистирующим глубоким ИП была отмечена прогрессия заболевания через 30 месяцев после ауто-ТГСК. В то время как у больных с частичным или полным восстановлением нормальных Ig вероятность прогрессии составила 4,8% ($p \leq 0,05$) (рисунок).

Заключение. В дебюте ММ иммунопарез выявлялся у большинства больных (78,8%), включая глубокие и полные формы (84,6 и 61,5% соответственно). Через год после ауто-ТГСК отмечалось существенное восстановление гуморального иммунитета: полное восстановление концентрации поликлональных Ig отмечалось у 38 больных (61,3%). Глубокий (8,3%) и полный (8,3%) иммунопарез сохранялся лишь у единичных больных. Прогрессия заболевания достоверно чаще наблюдалась у пациентов с персистенцией глубокого иммунопареза ($p \leq 0,05$), что подтверждает его неблагоприятное прогностическое значение.

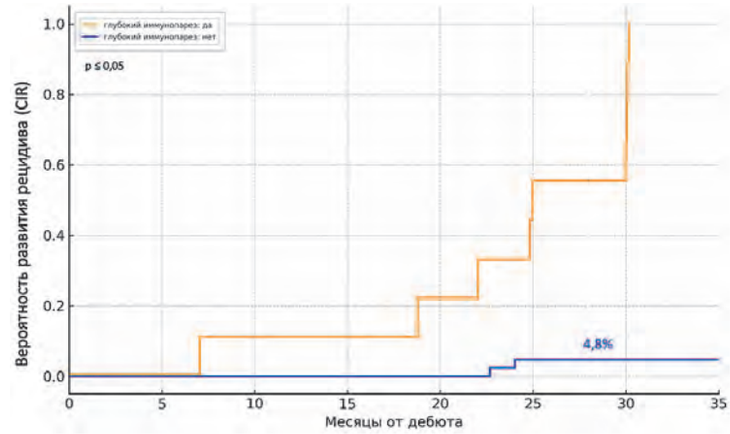


Рис. Кумулятивный риск прогрессии ММ после ауто-ТГСК в зависимости от персистенции глубокого иммунопареза

Эль-Хатиб М.А., Склянная Е.В., Солопов М.В., Попандопуло А.Г.

МОДЕЛЬ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «ИНВХ ИМ. В.К. Гусака» Минздрава России

Введение. Антрациклиновые антибиотики являются высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, однако их применение ограничено риском развития кардиотоксичности (КТ). Разработанные к настоящему времени стандарты диагностики КТ не несут возможности верификации повреждения миокарда на доклиническом этапе, что имеет глобальное значение ввиду того, что повреждение сердца длительное время может клинически не проявляться, а патологический процесс неуклонно прогрессировать, приводя к развитию СН. Прогнозирование антрациклин-индуцированной КТ с использованием методов машинного обучения представляет актуальную клиническую задачу.

Цель работы. Сравнительная оценка эффективности различных алгоритмов машинного обучения (AdaBoost, k-ближайших соседей метод, линейный дискриминантный анализ, логистическая регрессия, нейронные сети, случайный лес, стохастический градиентный спуск, метод опорных векторов, XGBoost) при прогнозировании антрациклиновой КТ с использованием клинико-инструментальных предикторов.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 155 пациентов (18–74 года) с онкогематологическими заболеваниями, получавших антрациклины. Анализировались клинические данные, уровни биомаркеров (NT-proBNP, тропонин I) и эхо-КГ параметры

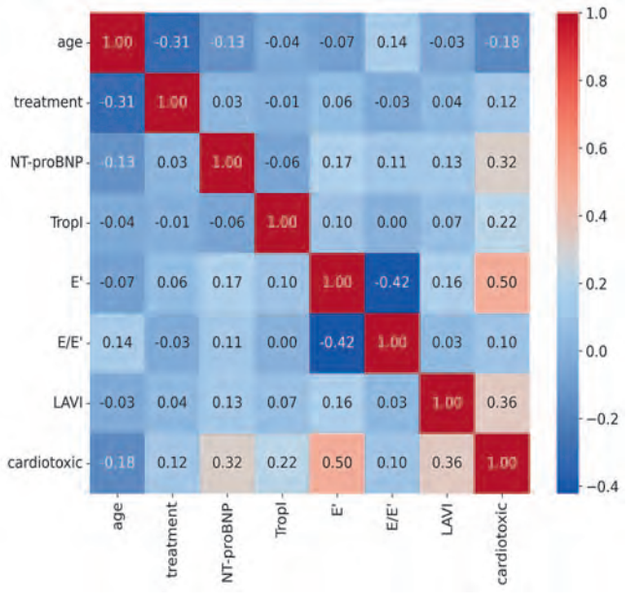


Рис. 1. Тепловая карта коэффициентов корреляции Пирсона между исследуемыми клинико-лабораторными, эхокардиографическими параметрами и развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности (АИК)

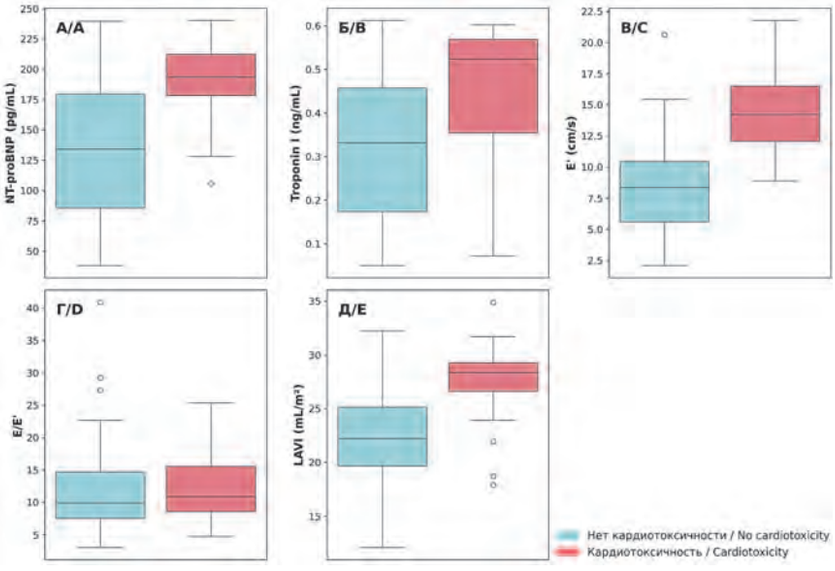


Рис. 2. Сравнение кардиальных биомаркеров между группами пациентов с АИК и без нее. Бокс-плоты показывают распределение значений: (А) NT-proBNP (пг/мл), (Б) тропонин I (нг/мл), (В) E' (см/с), (Г) E/E', (Д) LAVI (мл/м²). Синие бокс-плоты соответствуют пациентам без АИК, красные — пациентам с АИК. Бокс-плоты отображают медиану (центральная линия), межквартильный размах (границы бокса) и выбросы (точки за пределами усов)

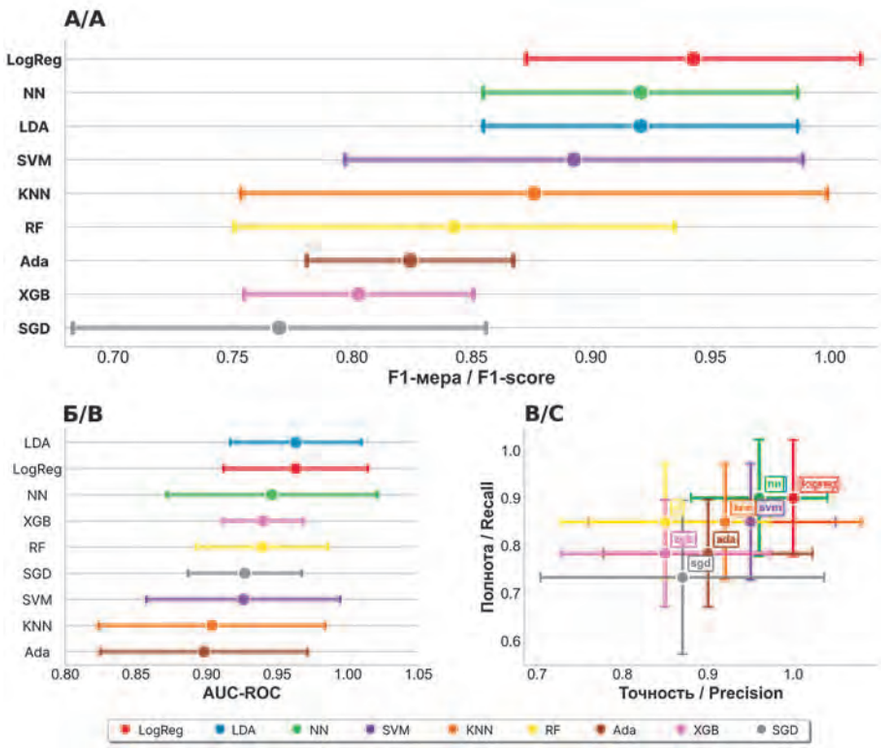


Рис. 3. Комплексный анализ производительности алгоритмов машинного обучения для прогнозирования АИК. Комбинированная диаграмма демонстрирует сравнительную оценку девяти алгоритмов машинного обучения: логистическая регрессия (LogReg), линейный дискриминантный анализ (LDA), метод опорных векторов (SVM), k-ближайших соседей (KNN), случайный лес (RF), адаптивный бустинг (Ada), градиентный бустинг (XGB), стохастический градиентный спуск (SGD) и нейронная сеть (NN). А — сравнение F1-меры; Б — производительность по метрике AUC-ROC; В — диаграмма рассеяния «точность против полноты». Все доверительные интервалы рассчитаны на основе стандартных отклонений, полученных при кросс-валидации

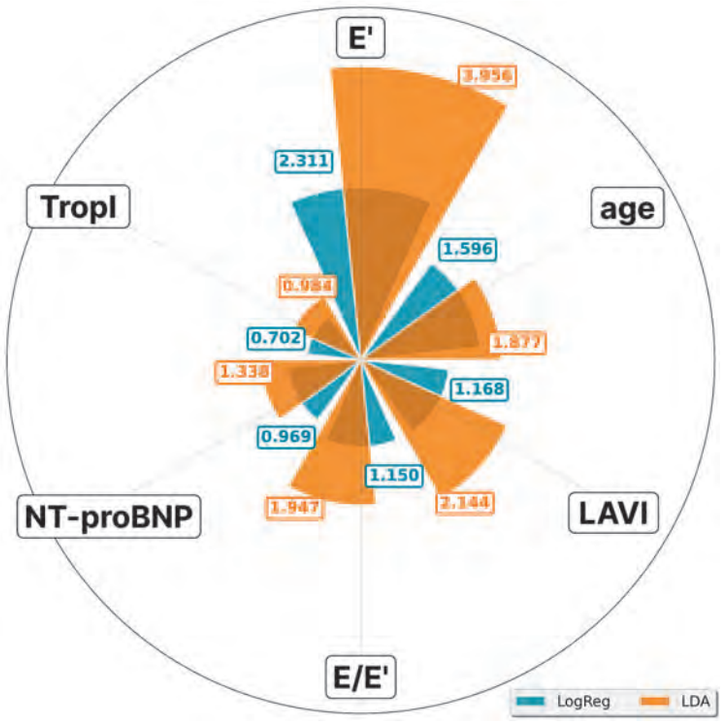


Рис. 4. Сравнение важности прогностических маркеров в моделях логистической регрессии (LogReg) и линейного дискриминантного анализа (LDA)

(E', E/E', LAVI). Данные проходили предобработку (стандартизация, one-hot encoding), дисбаланс классов устранялся методом SMOTETomek. Модели МО обучались и оценивались с использованием 5-кратной стратифицированной кросс-валидации по метрикам F1-меры, AUC-ROC, точности и полноты.

Результаты и обсуждение. Статистически значимыми предикторами АИК явились уровни NT-proBNP ($p < 0{,}001$), TropI ($p = 0{,}004$), эхо-КГ параметры E' ($p < 0{,}001$) и LAVI ($p < 0{,}001$). Включение возраста и соотношения E/E' дополнительно улучшило прогностическую ценность моделей. Логистическая регрессия продемонстрировала наилучшую производительность (F1 0,943 ± 0,070, AUC-ROC 0,963 ± 0,051) при идеальной точности (1,00 ± 0,00) и высокой полноте (0,90 ± 0,12). Линейный дискриминантный анализ показал сопоставимые результаты (F1 0,921 ± 0,066, AUC-ROC 0,963 ± 0,046). Линейные модели превзошли более сложные алгоритмы (нейронные сети, ансамблевые методы) в данном исследовании.

Заключение. Линейные модели МО, в частности логистическая регрессия, показывают высокую точность и надежность в прогнозировании АИК при использовании комбинации биомаркеров и эхо-КГ показателей в качестве предикторов. Данные модели обладают потенциалом для клинического применения с целью стратификации риска и своевременного начала терапии. Необходима дальнейшая валидация модели на большей выборке пациентов. На основании полученных результатов разработано пользовательское программное обеспечение и мобильное приложение, позволяющее оценить риск развития КТ при лечении антрациклинами у пациентов различных возрастных групп (18–45 лет, 45 лет и старше), отображающее уровни риска развития данной патологии, а также надежность прогноза.

Исследование проведено при грантовом финансировании Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук на основании договора № 03/2025 от 31 января 2025 г.

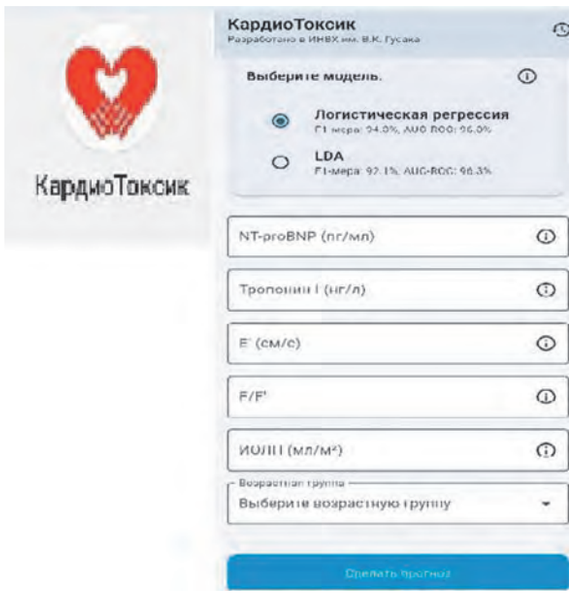


Рис. 5. Интерфейс разработанного мобильного приложения

Якименко Е.С.[1], Иванова М.О.[1], Михайлова Н.Б.[2], Станкевич А.А.[1], Кулагин А.Д.[2]

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИБРУТИНИБА В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ПОЛИКЛИНИКИ С КДЦ ПСПБГМУ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, [2]НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Появление таргетных агентов стало революцией в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Ибрутиниб является неселективным ингибитором тирозинкиназы Брутона (иБТК), показавшим высокую эффективность во всех группах пациентов с ХЛЛ.

Цель работы. Оценка эффективности, безопасности и нежелательных явлений (НЯ) ибрутиниба у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, наблюдающихся в гематологическом отделении поликлиники с КДЦ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Материалы и методы. Проведен анализ пациентов, получающих ибрутиниб с 2012 по 2025 г. Включено 78 пациентов (49 мужчин и 29 женщин), медиана возраста на момент начала терапии ибрутинибом — 57 лет (23–74 года). Преобладающий диагноз был ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов (n = 77) (у 1 — трансформация Рихтера), 1 пациент страдал макроглобулинемией Вальденстрема. Большинство получали предшествующее лечение (n = 71), медиана линий терапии — 3 (1–7). Ибрутиниб применяли в монорежиме (n = 72) и в комбинации с моноклональными антителами (n = 6). Оценка мутации генов *IGHV* проведена 32 пациентам: 29 имели немутированный вариант. Цитогенетический риск (делеция TP53/17p и/или комплексный кариотип) оценивали в 68 случаях молекулярно-цитогенетическим методом (FISH) и/или стандартным кариотипированием: 34 пациента имели нарушения. 12 пациентам в последующем была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Результаты и обсуждение. Медиана времени на терапии ибрутинибом составила 37,9 месяца (0,7–152,9). Общий ответ достигнут у 96,2% пациентов (n = 75). НЯ наблюдались у 57,7% (n = 45). Превалировали сердечно-сосудистые осложнения в основном 1–2-й степени — 44% (n = 20), за исключением 2 случаев АГ 3-й степени. Гематологическая токсичность отмечалась в 42% (n = 19). Из них тромбоцитопения 3-й степени наблюдалась у 3 больных, анемия 3-й степени — у 2, нейтропения 4-й степени — у 5. В 26,7% (n = 12) встречался геморрагический синдром 1–2-й степени, у 1 пациентки — 3-й степени. У 2 человек отмечался рост трансаминаз до 3–4-й степени, у 1 — диарея 1-й степени. Кожные высыпания 1–2-й степени отмечались у 4 больных. Инфекции наблюдались у 22 пациентов: вирусные (n = 13), бактериальные и смешанные (n = 6), инвазивный аспергиллез (n = 3). Перерывы в лечении по НЯ потребовались 5 пациентам, редукция дозы — 10. Вторые опухоли развились в 7 случаях. Общая выживаемость (ОВ) без учета алло-ТГСК составила 74,1%, беспрогрессивная выживаемость (БПВ) — 48,6%. Медиана ОВ — 80,1 месяца. Медиана БПВ — 36,6 месяца. Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 43,1 месяца, ОВ — 91,7%. БПВ — 54,3%, прогрессия ХЛЛ отмечена у 4 пациентов.

Заключение. Продемонстрирована хорошая эффективность ибрутиниба у тяжело предлеченных пациентов, управляемый профиль токсичности. Вопрос о влиянии ибрутиниба на исходы алло-ТГСК требует дальнейшего изучения.

Наши данные сопоставимы с результатами РКИ. В дальнейшем планируется проведение анализа с пациентами, получающими селективные иБТК (акалабрутиниб, занубрутиниб).

ТЕЗИСЫ VIII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абдулхаликова З.К.[1], Яхъяев А.[1], Калимулина К.[1], Колесникова М.[2], Мартынова Ю.[3], Читанава Т.[3], Иванова М.[1], Попова М.[1], Власова Ю.[1], Морозова Е.[1], Кулагин А.[1]

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России; [2]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [3]ГБУЗ «КОД № 1»

Введение. Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — один из наиболее распространенных гемобластозов (1–2 на 100 тыс. населения), с высокоэффективной таргетной терапией ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), с достижением общепопуляционной продолжительности жизни и возможности стоп-терапии у части пациентов. Несмотря на высокую изученность ХМЛ, количество исследований об эпидемиологии инфекционных осложнений на фоне терапии ИТК ограничено.

Таблица. Характеристика пациентов

Линия терапии (n=57)	ИТК (n=57)	нейтропения		Частота ИО
		степень	n= (%)	n= (%)
1 линия (n=57)	Иматиниб (n=56)	0	49 (85)	4 (4,7)
		1	2(3,5)	0
		2	2 (3,5)	0
		3	1 (1,7)	0
		4	4 (1,7)	1 (25)
	Дазатиниб (n=1)	0	0	0
2 линия (n=57)	Дазатиниб (n=23)	0	2 (1,7)	2 (100)
		2	1 (1,7)	1 (100)
		3	1 (1,7)	
		4	1 (1,7)	1 (100)
	Нилотиниб (n=25)	0	23 (40)	2 (5)
		2	0	
		3	1 (1,7)	1 (100)
		4	1(1,7)	1 (100)
	Бозутиниб (n=8)	0	0	
	Вамотиниб (n=1)	0	0	
3 линия (n=57)	Дазатиниб (n=25)	0	23 (40)	3 (7,5)
		2	1 (1,7)	
		3	1 (1,7)	
		4	1 (1,7)	
	Нилотиниб (n=11)	2	0	
		3	1(1,7)	1 (100)
		4	1(1,7)	1(100)
	Бозутиниб (n=15)	0	13 (22,8)	1(7,6)
		2	2 (3,5)	
	Асциминиб (n=5)	4	1 (1,7)	1 (100)
	Вамотиниб (n=1)	0	0	0

Сокращения: ИТК – ингибиторы тирозинкиназ, ИО - инфекционные осложнения

Цель работы. Изучение инфекционных осложнений (ИО) у пациентов с ХМЛ на фоне терапии ИТК, а также глубины и тяжести нейтропении как основного фактора риска развития инфекций

Материалы и методы. В многоцентровое ретроспективное исследование включены 57 пациентов старше 18 лет, с подтвержденным диагнозом ХМЛ в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г., ECOG 0–2, получившие 3 линии терапии ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб, понатиниб, вонатиниб и асциминиб) (таблица). Время наблюдения за пациентами ограничено проведением алло-ТГСК и/или переходом на 4-ю линию терапии. Медиана времени наблюдения составила 6 лет (3,4–20). Регистрировали все инфекционные осложнения в течение периода наблюдения.

Результаты и обсуждение. Группу пациентов составили пациенты в хронической фазе (ХФ) — *n* = 44 (77%), фазой акселерации (ФА) — *n* = 10 (17,5%), бластным кризом (БК) — *n* = 3 (5,5%), с медианой возраста 51 (23–79) год. Характеристика пациентов и результаты представлены в таблице. Нейтропения 4-й степени встречалась во всех 3-х линиях терапии: в 1-й линии терапии у 4 (7%) на иматинибе, во 2-й линии у 2 (3,5%) на дазатинибе и нилотинибе, в 3-й линии 2 (3,5%) на дазатинибе и нилотинибе. Зарегистрированы ИО на 1-й линии терапии (*n* = 5), на 2-й линии терапии (*n* = 8), на 3-й линии терапии (*n* = 7). Этиология ИО представлена острым респираторным заболеванием (ОРЗ) (75%) в группе получавших иматиниб в 1-й линии терапии; ОРЗ 25%, пневмонию (неверифицированной этиологии) 37,5%, фарингит *Staphylococcus aureus* (12,5%), фебрильную нейтропению (12,5%) и COVID-19 (12,5%) в группе 2-й линии на терапии нилотинибом и дазатинибом и бактериальный колит (28,5%), реактивация ЦМВ (14,2%), парапроктит (14,2%), цистит неуточненной этиологии (14,2%), ОРЗ (30%) у пациентов на 3-й линии терапии на всех ИТК. ИО зарегистрированы независимо от уровня нейтропении, однако превалируют в группе с нейтропенией 3–4 ст. Летальные исходы не зафиксированы.

Заключение. Инфекционные осложнения зарегистрированы во всех линиях терапии, преимущественно во 2-й линии и в группе получающих дазатиниб и нилотиниб. С целью дальнейшего изучения необходимо расширение группы исследования.

Абдурашидова Р.Р.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Рисинская Н.В.[1], Абрамова Т.В.[1], Сурин В.Л.[1], Судариков А.Б.[1]

АЛЛЕЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС В ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ЛОКУСАХ КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ PD-1-БЛОКАДЫ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВОП «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — особая форма агрессивных В-клеточных лимфом, характеризующаяся активацией сигнальных путей JAK/STAT и частыми изменениями в иммунорегуляторных локусах 6p21.3 (HLA), 9p24.1 (PD-L1/PD-L2) и 16p13.13 (CIITA), что приводит к иммунному уклонению опухоли и резистентности к химиотерапии. Ингибиторы иммунных контрольных точек демонстрируют эффективность у больных с рецидивом/рефрактерностью ПМВКЛ [Zinzani et al. 2023], однако их способность нивелировать неблагоприятные прогностические факторы в первой линии неизвестна.

Цель работы. Оценка предиктивного значения аберраций микросателлитных повторов в локусах 6p21.3 (HLA), 9p24.1 (PD-L1/

PD-L2) и 16p13.13 (CIITA) у больных ПМВКЛ на протоколах R-DA-EPOCH/RmNHL-BFM-90 и Nivo-R-DA-EPOCH.

Материалы и методы. В анализ вошло 93 пациента с ПМВКЛ, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии в 2007–2024 гг., у которых были доступны данные по аллельному дисбалансу (АД) локусов 6p21.3 (HLA), 9p24.1 (PD-L1/PD-L2) и 16p13.13 (CIITA). Методология была подробно описана ранее [Абдурашидова Р.Р. и др. 2024]. Больные получали терапию по протоколам R-DA-EPOCH/RmNHL-BFM-90 (n = 81) и Nivo-R-DA-EPOCH (n = 12). Бессобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывалась от начала лечения до рецидива, прогрессии, смены терапии или смерти.

Результаты и обсуждение. АД по одному или нескольким из анализируемых локусов выявлен у 77% больных (72/93). В группе стандартной химиотерапии (R-DA-EPOCH/RmNHL-BFM-90) наличие АД сопровождалось достоверным снижением БСВ до 50% (95% ДИ 39–65) по сравнению с 81% (95% ДИ 66–100) при отсутствии микросателлитных аберраций (p = 0,028; рис. А). В группе из 12 пациентов, получавших иммунохимиотерапию по протоколу Nivo-R-DA-EPOCH, у всех выявлялись нарушения хотя бы в одном из трех анализируемых локусов, однако ни одного неблагоприятного события не зарегистрировано (БСВ = 100%; p = 0,004; рис. Б).

Заключение. АД в локусах 9p24.1, 6p21.3 и 16p13.13 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у больных ПМВКЛ, получающих химиотерапию (R-DA-EPOCH/RmNHL-BFM-90), и может служить доступным молекулярным маркером риска на этапе первичной диагностики. Добавление ниволумаба к R-DA-EPOCH в первой линии терапии нивелирует неблагоприятное прогностическое значение аберраций микросателлитных повторов. Эти данные обосновывают необходимость дальнейшего расширения исследования на более крупной выборке для подтверждения выявленных закономерностей.

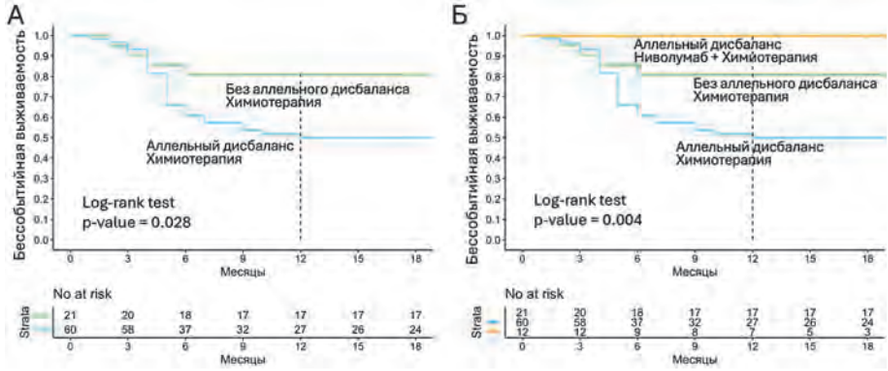


Рис. Бессобытийная выживаемость у больных ПМВКЛ в зависимости от аллельного дисбаланса и терапии

Абдурашидова Р.Р.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Магомедова А.У.[1], Гительзон Е.С.[1], Марголин О.В.[1], Белкина Д.С.[1], Кравцова А.А.[1], Фастова Е.А.[1], Багова М.О.[1], Красильникова И.В.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВОП «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Несмотря на высокую частоту стойких полных ремиссий при использовании режимов R-DA-EPOCH или RmNHL-BFM-90, у 10–15% больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) развивается рецидив или первичная рефрактерность (Р/Р). Прогноз этой категории пациентов остается неблагоприятным: эффективность стандартных режимов второй линии (R-DHAP, R-ICE и др.) ограниченна. В исследовании KEYNOTE-170 у части больных с Р/Р ПМВКЛ продемонстрирована эффективность ингибитора иммунных контрольных точек (иИКТ) пембролизумаба в монотерапии с 4-летней общей выживаемостью (ОВ) 45,3% [Zinzani, 2023]. Однако более чем у 50% больных Р/Р ПМВКЛ наблюдалось прогрессирование заболевания в первые месяцы терапии пембролизумабом в монорежиме. На сегодняшний день неизвестно, может ли комбинация иИКТ с химиотерапией (ХТ) улучшить прогноз при Р/Р ПМВКЛ.

Цель работы. Оценить эффективность ниволумаба в комбинации с ХТ во 2-й линии терапии у пациентов с Р/Р ПМВКЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В анализ включены 33 пациента с Р/Р ПМВКЛ, получавших терапию первой линии в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и других медицинских учреждениях России (2007–2024 гг.). Медиана возраста составила 30 лет (20–68), женщины — 79%. В первой линии терапии 70% пациентов получали R-DA-EPOCH, 30% — RmNHL-BFM-90. Лечение проводилось до достижения полной ремиссии и выполнения трансплантации аутологичных стволовых клеток крови либо до смерти. ОВ определялась как время от момента постановки диагноза до смерти вследствие рефрактерного течения заболевания. Эффективность комбинации ниволумаба с ХТ оценивалась при применении во второй линии терапии.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе 91% (30/33) больных имели первично-рефрактерное течение заболевания, 9% (3/33) — ранние рецидивы с поражением центральной нервной системы; медиана времени до рецидива составила 7 мес. Терапия второй и последующей линий терапии подбиралась с учетом общего состояния. Во второй линии преобладали режимы с препаратами платины: R-DHAP (n = 17, 52%), R-ICE (n = 6, 18%), R-DEXA-BEAM (n = 7, 21%), реже — R-CHALD (n = 2, 6%) и R-GIDOX (n = 1, 3%). С 2019 г. ниволумаб (40 мг) системно добавлялся к химиотерапии. Восемь пациентов получали комбинацию ниволумаба с ХТ (чаще R-DHAP или R-ICE), 25 — только ХТ. Через 36 месяцев ОВ была выше в группе ниволумаб + ХТ: 86% (95% ДИ 63–100) против 44% (95% ДИ 28–68) у получавших только ХТ (рис.). Хотя различие не достигло статистической значимости (p = 0,083), тенденция клинически выраженная. У пациентов, получавших ниволумаб, отмечалась меньшая частота ранних прогрессий.

Заключение. Комбинация ниволумаба с ХТ при Р/Р ПМВКЛ ассоциировано с улучшением показателей ОВ при удовлетворительной переносимости.

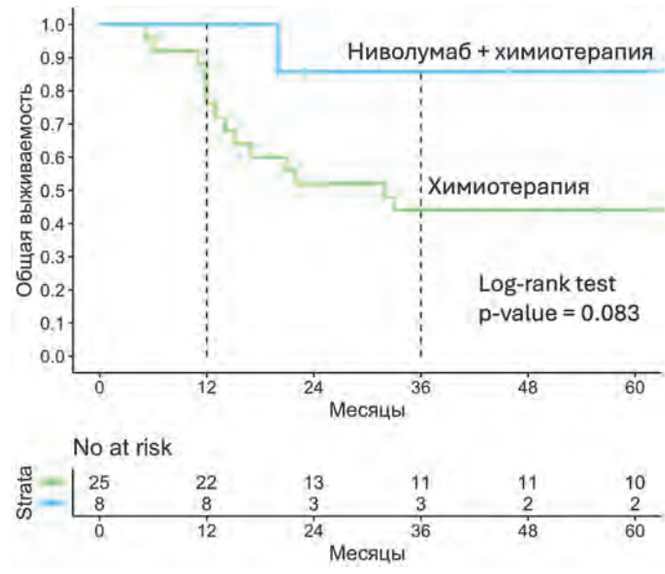


Рис. Общая выживаемость у пациентов с Р/Р ПМВКЛ в зависимости от терапии

Авербух О.М., Сысоева Е.П., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Васильченкова П.И., Лукина Е.А.

ИММУННЫЕ ЦИТОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОЙ ПЕЧЕНИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Число трансплантаций печени ежегодно увеличивается, что объясняется как расширением спектра показаний к операции, так и совершенствованием трансплантационных технологий. Соответственно увеличивается число пациентов, получающих пожизненную иммуносупрессивную терапию

Цель работы. Проанализировать опыт диагностики и лечения цитопенических синдромов, развившихся у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию аллогенной печени и длительно получающих иммуносупрессивную терапию

Материалы и методы. Представлены результаты обследования и лечения 5 больных (4 мужчин и 1 женщина, медиана возраста 43 года), перенесших ортотопическую трансплантацию аллогенной печени по поводу цирроза печени, развившегося в исходе: первичного склерозирующего гепатита (ПСХ) — у 2 больных, врожденной ферментопатии — дефицит альфа1-антитрипсина — у 1. Этиология цирроза осталась неясной у 2 больных, которым был установлен диагноз криптогенного цирроза печени. Период времени, прошедший после трансплантации печени, варьировал от 1,5 до 17 лет (медиана 7 лет). Пациенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию, наблюдались трансплантологами и были направлены к гематологу в связи с развитием стойкой 2–3-ростковой цитопении для исключения заболевания системы крови. Всем пациентам было проведено гематологическое обследование, включавшее цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, позволившее исключить диагноз гемобластоза, апластической анемии и лимфопролиферативного заболевания.

Результаты и обсуждение. У 2 пациентов диагностировали синдром Фишера — Эванса (иммунная тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия); в обоих случаях проводили пульс-терапию метилпреднизолоном (4–6 курсов), однако стойкого положительного эффекта не достигли. Полный гематологический ответ был получен на фоне терапии аватромбопагом (через 1–2 мес.). У 1 пациента имела место 3-ростковая цитопения, сочетавшаяся с гиперпротеинемией, олигоклональной IgG-гамма-патией, умеренно выраженной гипоплазией кроветворения. Проведение сеансов плазмафереза с замещением раствором альбумина сопровождалось выраженной положительной динамикой лабораторных показателей. У 2 пациентов панцитопения ассоциировалась с наличием портальной гипертензии (спленомегалия, ВРВП 1 ст.) и была расценена как проявление гиперспленизма. Один из этих больных до трансплантации печени длительно наблюдался гематологами с диагнозом ХМПЗ (вначале — эритремия; позднее, с учетом развившейся цитопении и выраженной спленомегалии, диагноз формулировался как постэритремический миелофиброз). При гистологическом исследовании трепанобиоптата у этого пациента выявили гиперклеточный костный мозг с фиброзом стромы. У обоих пациентов имелись показания для лечебно-диагностической спленэктомии, которая привела к регрессу цитопении.

Заключение. Причинами развития цитопенического синдрома у пациентов с трансплантированной печенью явились иммунные осложнения: в 3 случаях — наличие аутоантител к клеткам крови (документированы у пациентов с синдромом Фишера — Эванса), в 2 других случаях — синдром гиперспленизма в рамках портальной гипертензии. Дифференцированный подход к лечению позволил добиться регресса цитопении без ухудшения функции трансплантата.

Авлохашвили И.А., Кузнецова Т.Д., Наумова Е.В., Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Луговская С.А.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРА SLAN НА МОНОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ И РЕАКТИВНОМ МОНОЦИТОЗЕ

ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) представляет собой диагностическую проблему, требующую надежной дифференциации от реактивного моноцитоза. Ключевым признаком ХММЛ является нарушение конверсии классических моноцитов $CD14^{++}CD16^{-}$ в промежуточные $CD14^{+}CD16^{+}$ и неклассические $CD14^{-}CD16^{++}$. Антиген Slan, экспрессируемый на субпопуляции зрелых $CD16^{++}CD14^{-}$ моноцитов, рассматривается как перспективный маркер для дифференциации субпопуляций неклассических и промежуточных моноцитов.

Цель работы. Оценить диагностическую ценность определения доли $Slan^{+}$-клеток для разделения субпопуляций неклассических и промежуточных моноцитов при ХММЛ и реактивном моноцитозе.

Материалы и методы. В исследование включены 30 пациентов и 10 доноров, выделенных по группам: 1 — доноры (средний возраст 37 ± 9 лет); 2 — 16 пациентов с верифицированным диагнозом ХММЛ, согласно критериям WHO 2022 (средний возраст 68 ± 12 лет); 3 — 14 пациентов с реактивным моноцитозом (РМ) на фоне инфекционных, аутоиммунных заболеваний и солидных опухолей после химиотерапии (средний возраст 52 ± 18 лет). Для оценки субпопуляций моноцитов применялась многоцветная проточная цитометрия образцов цельной периферической крови с использованием панели моноклональных антител: Slan 6-Sulfo LacNAc (FITC, клон DD-1), CD16 (PE), CD14 (PerCP5), CD56 (PerCP7), HLA-DR (APC), CD45 (APC-PC7). Процент $Slan^{+}$-клеток рассчитывался от общего числа моноцитов. Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев (тест Краскела — Уоллиса с поправкой Данна).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования $Slan^{+}$-моноцитов в исследуемых группах представлены в таблице. У всех пациентов 2-й группы уровень $Slan^{+}$-моноцитов был ниже диагностического порога 1,5%, в то время как в 3-й группе такие изменения наблюдались лишь у 21,4% пациентов. Медиана показателя $Slan^{+}$-моноцитов в группе ХММЛ (0,35%) статистически значимо отличалась как от 1-й группы н (3,70%, $p < 0,001$), так и от 3-й группы пациентов (3,65%, $p < 0,001$). Результаты подтверждают, что снижение количества $Slan^{+}$-моноцитов (<1,5%) является высокочувствительным (100% в нашей когорте) и специфичным маркером для ХММЛ, отражающим нарушение конверсии классических моноцитов. Высокие значения $Slan^{+}$-моноцитов (>10%) у некоторых пациентов с реактивным моноцитозом согласуются с концепцией активации и созревания моноцитов при воспалении. Провоспалительные и промежуточные моноциты, экспрессирующие Slan, обладают способностью к продукции TNF-α, IL-1β, IL-12, оказывают стимулирующее воздействие на Т-клеточное звено иммунитета.

Заключение. Пороговое значение показателя $Slan^{+}$-моноцитов менее 1,5% от общего числа моноцитов обладает высокой чувствительностью для выявления хронического миеломоноцитарного лейкоза, однако его специфичность в отношении реактивных моноцитозов составляет ~80%. Гетерогенность этого показателя при РМ отражает разнообразие патогенетических механизмов развития моноцитоза. Оценка экспрессии Slan на поверхности моноцитов может быть использована в качестве дополнительного маркера для разделения субпопуляций неклассических и промежуточных моноцитов при ХММЛ и реактивных моноцитозах.

Таблица. Результаты исследования $Slan^{+}$-моноцитов в исследуемых группах

$Slan^{+}$-моноциты, %	Доноры (n = 10)	Пациенты с ХММЛ (n = 16)	Пациенты с реактивным моноцитозом (n = 14)	p-value
Медиана [25-й; 75-й процентиль] (IQR)	3,70 [2,75; 5,34]	0,35 [0,25; 0,55]	3,65 [1,40; 11,80]	<,001*
Среднее ± стандартное отклонение (M ± SD)	3,91 ± 1,61	0,49 ± 0,30	6,12 ± 4,70	
Диапазон (Min — Max)	1,8–6,26	0,10–1,10	1,10–13,30	

Акежева К.А., Котова Е.С., Габеева Н.Г., Абдурашидова Р.Р., Белкина Д.С., Боголюбова А.В., Алешина О.А.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ШКАЛЫ CAR-НЕМАТОТОХ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КОТОРЫЕ ПОЛУЧИЛИ АНТИ-CD19 CAR-T-ТЕРАПИЮ В РАМКАХ ГОСПИТАЛЬНОГО ИСКЛЮЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анти-CD19 CAR-T-терапия является перспективный методом лечения пациентов с рецидивами/рефрактерными формами (р/р) В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Несмотря на высокую эффективность анти-CD19 CAR-T-терапии, ее применение может сопровождаться развитием гематологической токсичности, включая длительные цитопении, которые приводят к развитию инфекционных осложнений и ухудшению клинических исходов. Для стратификации риска тяжелой гематологической токсичности была разработана шкала CAR-HEMATOTOX (CAR-HT), основанная на исходных гематологических показателях и маркерах системного воспаления. Согласно данным литературы высокие значения CAR-HT ассоциируются с более длительной нейтропенией и тромбоцитопенией, а также с неблагоприятными клиническими исходами после CAR-T-терапии.

Цель работы. Оценить прогностическую ценность определения шкалы CAR-HT у пациентов с р/р В-клеточными ЛПЗ, которые получили анти-CD19 CAR-T-терапию в рамках госпитального исключения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 10 пациентов, получивших анти-CD19 CAR-T-терапию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с сентября 2023 по август 2024 г.: 6 — с В-клеточными неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) и 4 — с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ). Соотношение женщин и мужчин 6:4. Медиана возраста 32 (19–60) года. Медиана количества лейкоцитов исходно $2{,}32\times10^9$/л (($1{,}13–5{,}31)\times10^9$), количества тромбоцитов исходно 133×10^9/л (($74–385)\times10^9$). Значение CAR-HT рассчитывали до начала лимфодеплетирующей терапии. Согласно значениям CAR-HT стратифицировали пациентов на группы низкого (0–2 балла) и высокого (≥3 баллов) риска. Основными конечными точками были длительность нейтропении и тромбоцитопении после анти-CD19 CAR-T-терапии.

Результаты и обсуждение. Высокое значение CAR-HT (≥3) было выявлено у 4 пациентов (2 — В-НХЛ и 2 — В-ОЛЛ). В данной группе медиана длительности нейтропении составила 66,5 дня (33–83), медиана длительности тромбоцитопении — 51 день (33–83). У пациентов с В-НХЛ и высоким значением CAR-HT отмечены неблагоприятные исходы (ранний рецидив и рефрактерность), тогда как оба пациента с В-ОЛЛ достигли ремиссии, несмотря на выраженную и длительную цитопению. У пациентов со значениями CAR-HT 0–2 ($n = 6$) длительные цитопении не были зарегистрированы. Частота ответа у пациентов с высоким значением CAR-HT составила 75%, с низким — 100% ($p = 0{,}400$). Ни один пациент не погиб от инфекционных осложнений.

Заключение. Несмотря на небольшую исследованную когорту пациентов, полученные данные соответствуют результатам международных исследований, демонстрирующих связь высоких значений CAR-HT с глубиной и продолжительностью гематологической токсичности после CAR-T-терапии, что подтверждает, что оценка шкалы CAR-HT является клинически значимым инструментом оценки риска длительной гематологической токсичности после анти-CD19 CAR-T-терапии. Дальнейшее накопление данных и расширение выборки необходимы для уточнения клинической роли шкалы в рутинной практике.

Александрова Т.Н.[1], Ядрихинская У.В.[1], Босиков И.А.[2], Мулина И.И.[1], Ядрихинская В.Н.[2]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА BV-AVD В ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

[1]ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»; [2]ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) в настоящее время является одним из наиболее курабельных лимфопролиферативных заболеваний. Внедрение ПЭТ-адаптированных протоколов позволило значительно улучшить показатели беспрогрессивной (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) даже при распространенных стадиях. Тем не менее остается актуальной проблема отдаленных последствий химиолучевого лечения и первично-рефрактерного течения заболевания.

Цель работы. Проанализировать эффективность и безопасность терапии по протоколу BV-AVD пациентов с впервые диагностированной кЛХ в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Ретроспективно оценены результаты терапии пациентов с впервые диагностированной классической ЛХ (кЛХ) ($n = 12$, 9 мужчин и 3 женщины), получавших лечение по протоколу BV-AVD (брентуксимаб ведотин, доксорубицин, винбластин, дакарбазин) в отделении гематологии ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — НЦМ им. М.Е. Николаева» в период с 2019 по 2025 г. Средний возраст составил 38,33 ± 15,96 (95% ДИ 28,2–48,47) года. 100% больных, включенных в первую линию с брентуксимаб-содержащим протоколом, имели распространенные стадии заболевания (IIB с массивными лимфоузлами средостения, III–IV), 91,7% (95% ДИ 61,5–99,8) — В симптомы и МПИ 3–7, 66,7% (95% ДИ 34,9–90,1) — поражение >3 областей. На момент принятия решения о тактике ведения соматический статус 66,7% (95% ДИ 34,9–90,1) больных соответствовал 2 и более баллам по шкале ECOG. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5.

Результаты и обсуждение. Суммарно количество циклов составило от 2 до 6, среднее время наблюдения за пациентами — 23,58 ± 19,03 (95% ДИ 11,49–35,67). Полная ремиссия (ПР) достигнута

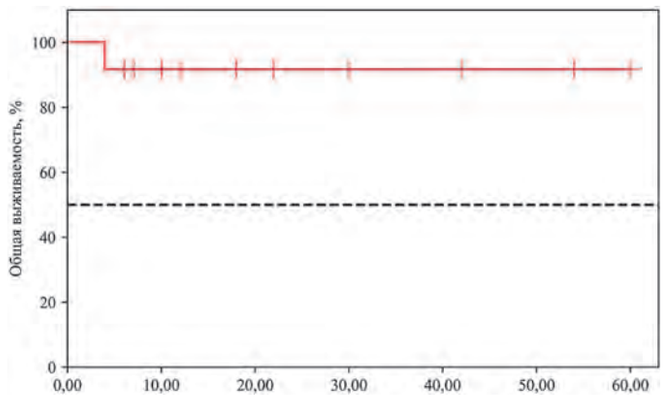


Рис. 1. Кривая общей выживаемости

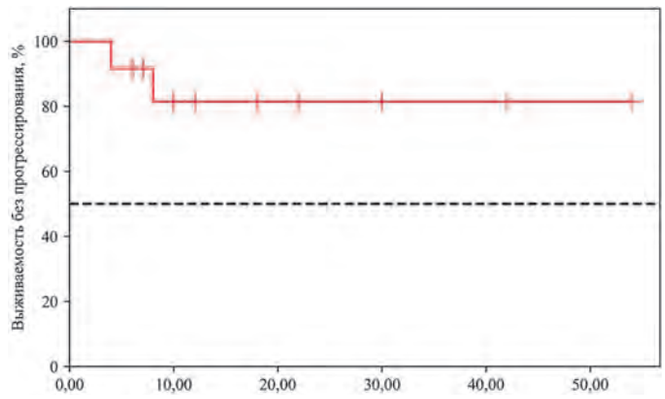


Рис. 2. Кривая выживаемости без прогрессирования

у 10 пациентов (83,3%, 95% ДИ 51,6–97,9), частичная ремиссия (ЧР) у 1 (8,3, 95% ДИ 0,2–38,5%). 1 пациент умер в межкурсовой период от острого нарушения мозгового кровообращения. Консолидирующая лучевая терапия на зоны исходного поражения проведена 3 (27%, 95% ДИ 6–61,0%) пациентам. Ранний рецидив после верификации ЧР зарегистрирован в 1 случае. Во второй линии терапии применялся режим ниволумаб + DHAP с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и достижением полного метаболического ответа. 5-летняя ОВ пациентов с распространенными стадиями кЛХ, получавших в первой линии терапию BV-AVD, составила 91,7% (95% ДИ 53,9–98,8) (рис. 1), 4-летняя ВБП — 81,5% (95% ДИ 43,5–95,1) (рис. 2). Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались в исследуемой группе, были нейтропения 4 ст. (54,5%, 95% ДИ 23,4–83,3) и периферическая полинейропатия у 5 (45,5%, 95% ДИ 16,7–76,6) пациентов. Нейтропения сопровождалась инфекционными осложнениями в 3 случаях (27,3%, 95% ДИ 6,0–61,0%), среди которых энтеропатия и пневмония. Полинейропатия в большинстве случаев имела обратимый характер, у 1 пациента с сопутствующим сахарным диабетом наблюдалось тяжелое поражение, потребовавшее отмены брентуксимаба и перевода на схему Nivo-AVD.

Заключение. Терапия по протоколу BV-AVD позволила достичь ПР у 83,3% пациентов с распространенными стадиями впервые диагностированной кЛХ. Показатель 4-летней ВБП составил 81,5%, 5-летней ОВ — 91,7%.

Александрова Т.Н., Егоров Э.В., Семенова В.В., Мулина И.И.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»

Введение. В основе патогенеза хронического миелолейкоза (ХМЛ) лежит образование химерного гена BCR::ABL1, который образуется в результате приобретенной соматической мутации при транслокации t(9;22)(q34;q11.2) и приводит к лейкемической трансформации стволовых клеток. Молекулярная биология заболевания хорошо изучена, однако в последние годы появляется большое количество публикаций, изучающих вклад BCR::ABL1-независимых факторов в прогрессировании заболевания.

Цель работы. Описать семейный случай хронического миелолейкоза.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинских карт сиблингов, которым в разные годы диагностирован хронический миелоидный лейкоз.

Результаты и обсуждение. Женщине, 1967 г. р., в 2006 году установлен диагноз ХМЛ в хронической фазе (ХФ). До появления в широком доступе ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) получала терапию гидроксикарбамидом, в 2008 году была начата терапия иматинибом 400 мг/сут. Прием препарата сопровождался негематологической токсичностью в виде отеков 1 ст., тошноты 2 ст., артралгий 2 ст., что явилось показанием для перевода на ИТК 2-го поколения (ИТК2) нилотиниб 800 мг/сут. в 2013 г. В первые 10 дней приема появились жалобы на одышку, кардиалгии, выраженную слабость, диарею, что было расценено как непереносимость препарата, и с октября 2013 года назначен дазатиниб 100 мг/сут. Терапию переносила удовлетворительно, и в 2015 году с расширением диагностических возможностей впервые констатировано достижение глубокого молекулярного ответа МО4.0 (BCR::ABL1 0,008% IS). В 2019 году достигнут МО5.0 с неопределяемым уровнем BCR::ABL1, нежелательные явления не регистрировались. Однако в 2024 году на 10-й год терапии развился плевральный выпот. Проводилась консервативная терапия, на фоне которой улучшения не отмечено: появились жалобы на одышку, объем свободной жидкости достигал 700 мл, что потребовало временной отмены, а затем редукции дозы дазатиниба до 50 мг/сут. На фоне сниженных доз дазатиниба — рецидивирующий плеврит, в связи с чем по решению консилиума с января 2025 г. терапия ИТК отменена. На момент отмены сохранялся МО5.0. В настоящее время продолжается динамическое наблюдение, молекулярного рецидива не зарегистрировано. В январе 2025 г. у родной сестры пациентки во время планового медицинского осмотра впервые выявлен лейкоцитоз до 29×10^9/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и тромбоцитоз до 1471×10^9/л. По результатам обследования на основании экспрессии химерного гена BCR::ABL1 12,176% установлен диагноз ХМЛ в ХФ. Назначена терапия первой линии иматинибом 400 мг/сут. В апреле 2025 года достигнут полный гематологический ответ, терапию переносит удовлетворительно, без явлений токсичности. В сентябре 2025 г. уровень экспрессии BCR::ABL1 составлял 0,504%. На момент публикации продолжается терапия первой линии.

Заключение. Таким образом, изучение семейных случаев ХМЛ открывает важные перспективы для понимания генетической предрасположенности к заболеванию. Применение современных методов геномного секвенирования, анализа клонального гемопоэза и BCR::ABL1-независимых механизмов позволит выявить потенциальные герминальные факторы риска.

Алексеева А.Н., Очирова О.Е., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Менжикова И.С.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С МДС

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) является гетерогенной группой клональных заболеваний костного мозга, характеризующихся диспластическими изменениями одной или несколькими клеточных линий, цитопениями, с риском трансформации в острый лейкоз.

Цель работы. Описать клинический случай успешного лечения пациентки с миелодиспластическим синдромом.

Результаты и обсуждение. Пациентка К., 1962 г. р., наблюдается у гематолога с 2022 г. с диагнозом: МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы. Низкий риск по IPSS-R. Состояние после 18 курсов леналидомидом, клинико-гематологическая и цитогенетическая ремиссия. Состояние после спленэктомии, биопсии печени и реконструктивно-восстановительной операции на передней брюшной стенке сетчатым эндопротезом. В дебюте заболевания жалобы: на общую слабость, одышку при ходьбе, тяжесть в левом подреберье. Из анамнеза: с 2000 г. наблюдалась анемия, периодически принимала препараты железа без контроля. В 2022 г. была направлена к гематологу. ОАК от 10.11.2022: Нв — 86 г/л, э — $2,1\times10^{12}$/л, л — $2,3\times10^9$/л, Тр — 182×10^9/л, MCV — 118,3, MCH — 39,3, СОЭ — 19 мм/ч, рет — 5,7. Б/х — мочевая кислота 384 мкм/л; об. бил. — 26,6 мкм/л; ЛДГ — 357 ед/л; НЖСС — 17 мкм/л; ГГТП — 65 ед/л; ферритин — 439,3 нг/мл; трансферрин — 1,9 г/л; B_{12} — 1239 пг/мл; фолаты — 18 нг/мл. УЗИ ОБП от 15.04.2022: гепатоспленомегалия (S селезенки 107 $см^2$). ИФТ на ПНГ — отрицательно, маркеры ВГ — отрицательно, уровень эритропоэтина — 148,3 мМеД/мл, *JAK2* не обнаружен, трепанобиопсия: изменения, характерные при МДС. В мае 2023 г. пациентка направлена в отделении химиотерапии орфанных заболеваний в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, диагноз был подтвержден, выполнена спленэктомия с биопсией печени и реконструктивно-восстановительная операция на передней брюшной стенке сетчатым эндопротезом. ПНГ-клон не выявлен. Миелограмма — дисгранулоцитопоэз в 50 % (эритроидный росток 41,6 %). МКЦ снижены; ЦГИ от 16.05.2023 — хромосомные аберрации не выявлены. Пересмотр гистологического материала — заключение: в костном мозге морфологическая картина характеризует миелоидную неоплазию, которую следует дифференцировать между МДС/МПН. FISH ДНК зондом от — 15 ядрах выявлен 5q31–5q31. Делеция 7q31, моносомия 7 не выявлены. В 14 % ядер выявлено по 1–6 дополнительных

сигналов от регионов 5q31. 5q33. 5q15. 7q 31 центромер 7,8. Клетки с мутацией в 14–15-м экзонах гена *SF3B1* не выявлены. Рекомендованы курсы леналидомида 10 мг в 1–21 дни (каждые 28 дней), проведены 18 курсов, достигнута стойкая клинико-гематологическая и цитогенетическая ремиссия. В ОАК от 29.09.2025: Нв — 125 г/л, Л — 9,59×10⁹/л, Тр — 447×10⁹/л, СОЭ — 15 мм/ч, исследование мутаций *SF3B1, JAK2* — не обнаружено, FISH-исследование на inv3 — не выявлено, делеция хромосомы 7 — не выявлено. В настоящий момент жалоб не предъявляет, самочувствие пациентки удовлетворительное.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует, что терапия леналидомидом у пациентов с МДС (del 5q) приводит к полному гематологическому ответу.

Алексеева А.Н., Очирова О.Е., Жалсанова Э.Б., Быкова Е.Ж., Карпова А.Г., Меньжикова И.С.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ АУТО-ТГСК ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ IgG/ЛЯМБДА. POEMS-СИНДРОМ

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. POEMS-синдром является редкой мультисистемной патологией паранеопластического происхождения, диагностика которой очень сложна, в основе ее лежит плазмоклеточная дискразия.

Цель работы. Описание клинического случая.

Материалы и методы. Пациента Л., 60 лет, с сентября 2022 г. стали беспокоить онемение и слабость в стопах, отечность голеней, слабость в верхних конечностях, в ноябре 2022 г. в неврологическом отделении РКБ им. Семашко выставлен диагнозом: болезнь двигательных нейронов, спорадический характер. На основании проведенного обследования АТ к панели антинейрональных антигенов не обнаружено, отсутствие АТ к ганглиозидам. Иммунофиксация сыворотки крови с пентавалентной сывороткой: отсутствие АТ к АГ миелина. В сыворотке обнаружен парапротеин 9,39 г/л, был диагностирован POEMS-синдром. В дальнейшем отмечалась отрицательная динамика, вплоть до невозможности самостоятельного передвижения. В марте 2023 г. пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва), где диагноз был подтвержден: ММ IgG/лямбда. POEMS-синдром. Дистальная сенсомоторная вегетативная полинейропатия нижних конечностей с тетрапарезом. В ОАК: Нв — 165 г/л, Л — 8,6×10⁹/л, Тр — 349×10⁹/л, СОЭ — 6 мм-ч, БХ — без особенностей. Миелограмма: 7,65 плазматической клетки ИФТ КМ: выявлено 0,73% монотипических по внутренней легкой цепи иммуноглобулина лямбда плазматических клеток с аберрантным иммунофенотипом $CD38^{+}138^{+}CD319^{+}CD19^{-}CD45^{\pm}CD56^{+}CD117^{+}CD20^{-}$, что свидетельствует о неопластическом заболевании из плазматических клеток. Иммунохимическое исследование крови и сут. мочи: парапротеин G-лямбда — 14 г/л концентрация СЛЦ — 123 мг, лямбда СЛЦ — 247 мг/мдл, экскреция белка Б Джонса лямбда — 0,09 г/сут. На основании больших критериев (полинейропатия, наличие секреции парапротеина, инфильтрации костного мозга аберрантными плазматическими клетками) и малых критериев (гиперпигментация кожи, полицитемия) установлен диагноз — POEMS-синдром.

Результаты и обсуждение. Пациенту поведен курс терапии в режиме Rd, в последующем проведена терапия Dara-mono: М-протеин лямбда — 4 г/л, иммунофиксация моноклональный белок лямбда —0,03 г/л, достигнута частичная ремиссия. В июне 2023 г. начата химиомобилизация СКПК. Затем проведены 2 курса DRD, затем монотерапия даратумумабом, при исследовании обнаружены легкие лямбда-цепи 1,76 г/л, в связи с чем продолжена терапия леналидомидом 25 мг/д. В сентябре 2023 г. проведена аутологичная ТГСК в ФГБУ «Первый СПб Государственный медицинский университет» им. Павлова. В динамике отмечается значительная положительная динамика в виде увеличения объема движений в руках, преимущественно за счет проксимальных групп мышц, в остальном без отрицательной динамики. Иммунофиксация белков сыворотки крови — секреция парапротеина не обнаружена, таким образом достигнута ремиссия. Пациент получил консолидирующие курсы даратумумабом в монорежиме в течение двух лет, стойкая ремиссия сохраняется до настоящего момента. Пациент полностью вернулся к обычной жизни, самостоятельно водит автомобиль.

Заключение. Это клиническое наблюдение демонстрирует, что совместное применение таргетных препаратов с дальнейшей аутоТГСК в лечении больных с POEMS-синдромом весьма эффективно.

Алешина О.А.[1], Котова Е.С.[1], Галстян Г.М.[1], Щекина А.Е.[1], Масчан М.А.[3], Боголюбова А.В.[1], Иванова Н.[1], Сердюк Я.[1], Баракова Д.[1], Теляшов М.А.[1], Першин Д.Е.[3], Казаченок А.С.[3], Музалевский Я.О.[3], Кузьмина Л.А.[1], Акежева К.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АКАДЕМИЧЕСКИХ АНТИ-CD19 CAR-T У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ/РЕЦИДИВОМ В-КЛЕТОЧНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

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

Введение. CAR-T-терапия становится одним из стандартов терапии рецидивов и рефрактерных форм В-клеточных острых лимфобластных лейкозов (р/р В-ОЛЛ) с учетом эффективности данного метода по сравнению с другими. Однако опыт применения данного метода в России остается достаточно ограниченным.

Цель работы. Представить результаты анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии и ее токсичности у 8 взрослых больных р/р В-ОЛЛ, которые получили терапию в рамках «госпитального исключения» с 2020 по 2024 г.

Материалы и методы. С 2020 по 2024 год в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках «госпитального исключения» (пилотное исследование NRCH-CAR-T-2020 одобрено локальным этическим комитетом протокол № 146 от 25.11.2019) проведена анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия 8 взрослых больных с р/р В-ОЛЛ. Всем больным после подписания информированного согласия проводили лимфодеплецию (флударабин и циклофосфамид с -5 по -2 день терапии), профилактику синдрома выброса цитокинов (СВЦ) (тоцилизумаб в день введения CAR-T-лимфоцитов), инфузию анти-CD19 CAR-T-клеток. В ноябре 2025 года выполнили оценку эффективности и безопасности применения CAR-T-терапии.

Результаты и обсуждение. С 01.01.2020 по 01.08.2024 было выполнено 11 введений локально произведенных (академических) анти-CD19 CAR-T-лимфоцитов 8 взрослым (возраст 19–37 лет, медиана 28 лет) пациентам р/р В-ОЛЛ: 5 — ранний рецидив В-ОЛЛ, 2 — персистенция МОБ, 1- первично-рефрактерное течение. У всех больных до выполнения CAR-T-терапии было проведено от 2 до 6 (медиана — 4) линий химио- и/или иммунотерапии. Шести больным были введены анти-CD19 CAR-T, 2 — анти-CD19/CD22 CAR-T. Шестерым (75%) больным были введены аутологичные CAR-T-клетки, 2 (25%) — аллогенные CAR-T-клетки (при 100% химеризме от доноров предшествующей алло-ТГСК). Медиана введенных CAR-T-лимфоцитов составила $0{,}625\times10^{6}$ CAR^{+} клеток/кг (от 0,1 до $2{,}5\times10^{6}$ CAR^{+} клеток/кг). У всех пациентов (100%) после введения CAR-T на 28 день был достигнут общий ответ на терапию. Иммунные осложнения отмечены у 4 (50%) из 8 пациентов: СВЦ — в 37,5% случаев (СВЦ 1 — 2 (50%), СВЦ 2 — 1 (25%), СВЦ 3 — 1 (25%) пациент), ИКАНС 3-й степени (ассоциированный с иммунными клетками нейротоксический синдром) — у 1 (12,5%) пациента. Летальных исходов от осложнений CAR-T терапии не было. Медиана периода наблюдения за больными составила 14 (2–47)

месяцев. От рецидива и прогрессии основного заболевания умерли 3 (37,5 %) из 8 больных — у всех развился рецидив с медианой 2 месяца после терапии. Под наблюдением находятся 5 (62,5%) больных. Троим из 5 пациентов в полной ремиссии с медианой 3 месяца после CAR-T-терапии выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Общая 2-летняя выживаемость составила 63%.

Заключение. Разработка и применение академических CAR-T открывает возможности эффективной терапии в когорте пациентов, у которых нет шансов получения благоприятных долгосрочных результатов других видов терапии. Наше наблюдение показало, что выполнение алло-ТГСК в ранние сроки после достижения полной ремиссии в результате CAR-T-терапии позволило достичь оптимистичных долгосрочных результатов терапии.

Алешина О.А.[1], Котова Е.С.[1], Васильева А.Н.[1], Антипова А.С.[2], Власова С.В.[3], Бондаренко С.Н.[4], Капланов К.Д.[5], Гришунина М.Е.[6], Гальцева И.В.[1], Двирнык В.Н.[1], Обухова Т.Н.[1], Судариков А.Б.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,6]

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ Ph-НЕГАТИВНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ВЗРОСЛЫХ ПО ПРОТОКОЛУ ОЛЛ-2016m

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [3]ГБУЗ ЯО «ОКБ»; [4]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [5]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [6]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»; [6]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Результаты исследования ОЛЛ-2016 (NCT03462095) показывают, что персистенция МОБ после индукции является основным фактором неблагоприятного прогноза при терапии Ph-негативных ОЛЛ. Для пациентов с В-ОЛЛ блинатумомаб был одобрен для лечения в случаях персистенции МОБ в 1-й полной ремиссии. Для больных с Т-ОЛЛ таргетного препарата, зарегистрированного для случаев персистенции МОБ, нет. Однако публикации свидетельствуют об относительной безопасности схем лечения, включающих венетоклакс, и о возможности достижения глубоких ответов у пациентов с Т-ОЛЛ. Разработан протокол ОЛЛ-2016m, включающий в схему лечения таргетные препараты (блинатумомаб и венетоклакс), применение которых направлено на более быструю редукцию остаточного химиорезистентного опухолевого клона.

Цель работы. Оценить результаты многоцентрового исследования по протоколу ОЛЛ-2016m (NCT06237192) у взрослых пациентов с Ph-негативными ОЛЛ.

Материалы и методы. Исследование ОЛЛ-2016m проводилось с апреля 2022 г. по сентябрь 2025 г. и включило 101 пациента из 5 центров. Основная особенность протокола заключалась в применении таргетных препаратов при персистенции МОБ после окончания индукции (для В-ОЛЛ — блинатумомаб, для Т-ОЛЛ — венетоклакс). Медиана возраста пациентов составила 29 лет (18–53), ж/м — 48/53 года. Лейкоз смешанного фенотипа был диагностирован у 2% (n = 3), Т-ОЛЛ/лимфома — у 39% (n = 39), В-ОЛЛ — у 59% (n = 59). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток была проведена 7 (7%) пациентам (5 ETP и 2 MLL). Медиана наблюдения составила 20 месяцев (диапазон 2–42 месяца).

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность составила 1% (n = 1). Частота полной ремиссии составила 96% (88 из 92). Из 67 пациентов (со статусом МОБ), достигших ремиссии на 70-й день протокола (конец индукции), у 26 (39%) пациентов сохранялась МОБ (16 — с В-ОЛЛ, 10 — с Т-ОЛЛ). У всех 26 пациентов МОБ-негативный статус был достигнут после курса блинатумомаба или химиотерапии в сочетании с венетоклаксом. У 2 пациентов с вариантом ETP (33%) выявлена МОБ на 70-й день (несмотря на прием венетоклакса). Двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость (ОВ, БРВ) составила 89 и 83% соответственно (рис. 1). ОВ и БРВ при Т-ОЛЛ — 82 и 72%, при В-ОЛЛ — 96 и 92%. При В-ОЛЛ 2-летняя ОВ в зависимости от МОБ составила в обеих группах 100% (МОБ+ n = 16, МОБ- n = 22), БРВ — 100% vs 87% (МОБ+ n = 14, МОБ- n = 22). При Т-ОЛЛ 2-летняя ОВ в зависимости от МОБ составила 100% vs 40% (МОБ+ n = 10, МОБ- n = 19), БРВ — 81% vs 42% (МОБ+ n = 10, МОБ- n = 19, p = 0,0001). При этом в группе не ETP Т-ОЛЛ ОВ и БРВ в зависимости от МОБ статуса различий достоверных не имели (ОВ 100% в обеих группах, БРВ 82% vs 80%). А в группе ETP у МОБ- пациентов ОВ и БРВ составила 100% vs 72%, а пациенты с МОБ+ после индукции все погибли (n = 2).

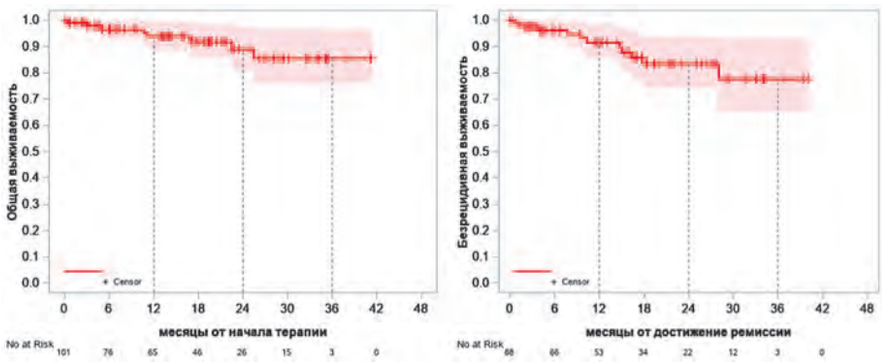


Рис. Показатели общей и безрецидивной выживаемости

Заключение. Исследование ОЛЛ-2016m демонстрирует высокую эффективность терапии, направленной на быстрое уменьшение остаточного опухолевого клона при персистенции МОБ, что позволило значимо улучшить результаты терапии Ph-негативных ОЛЛ у взрослых. Полученные результаты демонстрируют как эффективность, так и приемлемый профиль токсичности данного подхода.

Аль-Ради Л.С.[1], Смирнова С.Ю.[1], Моисеева Т.Н.[1], Кохно А.В.[1,2]

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИ-CD20 АНТИТЕЛА II ПОКОЛЕНИЯ (ОБИНУТУЗУМАБ) В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ/РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА: ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

Введение. «Золотой стандарт» терапии волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) — аналоги пуринов (кладрибин CdA, пентостатин), которые позволяют достичь ремиссии до 90% пациентов (П). Сочетанное применение ритуксимаба (R) с CdA или вемурафенибом (V) значительно улучшает прогноз при ранних рецидивах/рефрактерном (рР/Р) течении ВКЛ, однако при быстром возврате заболевания после терапии R поиск альтернативных схем лечения остается актуальным. Обинутузумаб (О) демонстрирует более высокую эффективность при других В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, но его применение при ВКЛ остается малоизученным.

Цель работы. Представить собственный опыт применения О для лечения рР/Р ВКЛ.

Материалы и методы. Диагностика: морфология лимфоцитов крови; рыхлая лимфоидная инфильтрация костного мозга (КМ) с положительными ИГХ маркерами CD20, ANXA1, CD11c, CD103, CD25; характерный ИФТ лимфоцитов КМ (CD123$^+$CD22br$^+$CD200br$^+$CD25$^+$

$CD11c^{+}CD103^{+}$); наличие mut BRAFV600E. В исследование включено 9П с рР/Р течением ВКЛ: 1-й рецидив (Р) (2), 2-й Р (4), 3-й Р (1), 4-й Р (2). Медиана возраста 41 год. Предшествующие этапы терапии: интерферон-альфа + CdA + R (9); V + CdA + R (2), V + CdA (2), V + R (1), спленэктомия (3). О применяли в дозе 1000 мг в/в 1 раз в 3 мес., всего 4–6 инфузий. Первое введение О было проведено в комбинации с CdA у 3П, с V — у 4П, и в комбинации V + CdA — у 2П. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям восстановления нейтрофильного ряда, уменьшения размеров селезенки и определения минимальной остаточной болезни (МОБ) в КМ с помощью ИФТ.

Результаты и обсуждение. У 7 из 9П (78%) достигнут ответ: у 5 — МОБ-негативная полная ремиссия (ПР), у 1 — МОБ-позитивная ПР, у 1 — ПР с неизвестным статусом МОБ. Средний период наблюдения (ПН) для 6П в ПР составил 20 месяцев (диапазон 9–27 месяцев), а для 1П (с неизвестным статусом МОБ) — 83 месяца. Во всех случаях переносимость терапии была удовлетворительная, серьезных побочных эффектов, требующих прекращения лечения, не зарегистрировано. Наши результаты показывают, что О может быть эффективным компонентом терапии рР/Р ВКЛ, особенно в сочетании с CdA и V. Его комбинация с цитостатиком или таргетом позволяет добиться глубоких ПР даже у пациентов с множественными Р. Возможные преимущества О перед R могут быть связаны с его улучшенной Fc-опосредованной активностью, усиливающей антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих данных и определения оптимальных схем применения.

Заключение. О — перспективный компонент лечения рР/Р ВКЛ. Наши данные показывают: применение О в комбинации с CdA или V позволяет достичь высокого уровня ответа, включая МОБ-негативные ПР, даже у П с несколькими предшествующими неэффективными линиями терапии. Длительность ремиссии, в том числе почти 7 лет у 1 пациента, указывает на потенциальную устойчивость эффекта. Для окончательной оценки роли О в лечении рР/Р ВКЛ необходимы исследования с большим числом П и длительным сроком наблюдения. Тем не менее наш опыт подтверждает целесообразность рассмотрения О как важного компонента терапевтического арсенала при рР/Р ВКЛ.

Андреев Н.В.[1], Пшеничникова О.С.[1], Суренков А.А.[1], Орел Е.Б.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *F5* C.551C<T

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

Введение. Ген *F5* кодирует фактор свертывания крови V (FV). Мутации в *F5* ассоциированы как с тромбофилическими состояниями, так и с редкими формами дефицита FV с геморрагическим синдромом. В настоящем исследовании описан редкий миссенс-вариант *F5* c.551C>T (p.Ser184Leu), обнаруженный при проведении полногеномного секвенирования в семье пациентов с рецидивирующим геморрагическим синдромом неясного генеза.

Цель работы. Оценить клиническую значимость редкого варианта *F5* c.551C>T (p.Ser184Leu) у пациентов с семейным анамнезом рецидивирующих носовых кровотечений, а также проанализировать предполагаемую связь данного генетического варианта со снижением активности FV.

Материалы и методы. Под наблюдением находились два родных брата 23 и 34 лет с геморрагическим синдромом микроциркуляторного типа. Генетическое тестирование проведено с использованием полногеномного секвенирования на базе ООО «Биотехнологический кампус» в рамках договора о научном сотрудничестве. Детекция и валидация выполнялись с применением Sanger-секвенирования. Анализ вариантов осуществлен с использованием баз данных EAHAD FV Coagulation Factor variant Database, gnomAD, ClinVar. Классификация проведена по критериям ACMG/AMP (2015).

Результаты и обсуждение. Вариант *F5* c.551C>T (p.Ser184Leu) выявлен у двух братьев с анамнезом многолетних рецидивирующих эпистаксисов (до 2–3 эпизодов в месяц). Параметры коагулограммы (протромбин по Квику, АЧТВ, фибриноген, активность FV), количество и функциональная активность тромбоцитов — без отклонений. Мутация Лейден не обнаружена. Данных о тромбозах не имеется. Подобные кровотечения имеются у племянников также при отсутствии лабораторных нарушений. После выявления мутации *F5* c.551C>T (p.Ser184Leu) был проведен биоинформатический анализ, который продемонстрировал возможное нарушение стабильности A1-домена фактора V, участвующего в связывании с фосфолипидами и фактором Xa. Замена полярного серина на гидрофобный лейцин в позиции 184 потенциально изменяет локальную конформацию белка, что может снижать эффективность активации протромбиназного комплекса. *F5* c.551C>T (p.Ser184Leu) классифицируется как вариант неопределенного клинического значения (VUS) согласно ACMG (PM2 + PP3). Тем не менее клинические данные в сочетании с семейным анамнезом позволяют рассматривать данный вариант как потенциально патогенный, ассоциированный с риском геморрагического синдрома. Интересным является тот факт, что у пациентов с наличием данной мутации геморрагический синдром возникает при нормальной активности FV.

Заключение. *F5* c.551C>T (p.Ser184Leu) при наличии семейного анамнеза геморрагического синдрома с высокой степенью вероятности является патогенным и приводит к функциональной неполноценности FV.

Антипова А.С., Ибрагимов А.М., Баранова О.Ю., Фомина А.В., Купрышина Н.А., Трофимова О.П., Петрова Г.Д.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-CD38 МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА ДАРАТУМУМАБА В ТЕРАПИИ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ОСТРОМ Т-ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

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

Введение. Острый Т-лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) характеризуется агрессивным течением с отсутствием эффективных терапевтических возможностей при развитии рецидива или рефрактерности. Наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) является предиктором раннего рецидива, а ее эрадикация остается сложной задачей при Т-ОЛЛ. В подобных ситуациях требуется применение препаратов с новым механизмом действия. Даратумумаб, моноклональное антитело против CD38, демонстрирует эффективность при плазмоклеточных дискразиях, а его потенциал при Т-ОЛЛ, в частности для элиминации МОБ, изучен недостаточно.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированной терапии с включением даратумумаба, бортезомиба, венетоклакса (схема Dara-Bor-Ven) в достижении МОБ-негативного статуса у пациента с Т-ОЛЛ и ранним изолированным рецидивом с поражением центральной нервной системы (ЦНС) по типу нейролейкемии, рефрактерным к предыдущими линиями терапии.

Материалы и методы. Пациенту 23 лет в июле 2024 года был установлен диагноз Т-ОЛЛ (T-III). После достижения полной ремиссии и МОБ-негативного статуса на фоне поддерживающей терапии по протоколу ОЛЛ-2016m у пациента в мае 2025 года развился изолированный рецидив по типу нейролейкемии. После терапии «Азацитидин + Венетоклакс» и полной санации ликвора с помощью интратекальных триплетов был зафиксирован второй ранний рецидив с изолированным поражением ЦНС (06.2025), подтвержденный иммунофенотипированием (ИФТ) ликвора, при этом сохранялся МОБ-негативный статус. Пациенту проводилась терапия с включением высокодозного метотрексата. Через месяц (31.07.2025) очередной рецидив ЦНС сопровождался конверсией МОБ-статуса 0,049%.

Пациенту был проведен курс терапии Dara-Bor-Ven в комбинации с интратекальным введением цитостатиков. Мониторинг эффективности проводился с помощью цитологического и ИФТ исследования ликвора, миелограммы и оценки уровня МОБ в костном мозге (ИФТ).

Результаты и обсуждение. После начала терапии даратумумабом (первое введение осложнилось инфузионной реакцией, потребовавшей перевода пациента в ОРИТ) была отмечена положительная динамика. ИФТ ликвора от 12.08.2025 не выявило признаков нейролейкемии. При исследовании костного мозга от 14.08.2025 констатировано снижение уровня МОБ до 0,0086%. К окончанию курса терапии (22.08.2025) по данным миелограммы и ИФТ от 03.09.2025 был зафиксирован полный МОБ-негативный ответ: бластные клетки составили 1,2%, а Т-линейные предшественники (МОБ) не определялись (0,0%). Достигнутая четвертая клинико-гематологическая ремиссия с МОБ-негативным статусом позволила перейти к этапу консолидации — аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с применением тотального облучения тела, учитывая течение основного заболевания.

Заключение. Применение комбинации Dara-Bor-Ven продемонстрировало высокую эффективность в достижении клинико-гематологической ремиссии и терапии МОБ-позитивного статуса у пациента с рефрактерным Т-ОЛЛ. Данный клинический случай свидетельствует о потенциале анти-CD38 в качестве bridge-терапии к алло-ТГСК у сложных пациентов с резистентным течением Т-ОЛЛ, что требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований.

Аракелян А.В.[1], Тумян Г.С.[1], Семенова А.А.[1], Кичигина М.Ю.[1], Заводнова И.З.[1], Рамазанова С.Ф.[1], Субботин А.С.[1], Трофимова О.П.[1], Сенченко М.А.[1], Кирсанов В.Ю.[2], Гаджибеков К.Р.[2], Шпирко В.О.[1], Кошкина У.Г.[1], Земляков Н.О.[1], Черенцова А.И.[1], Хакулова Б.М.[1], Ключагина Ю.И.[2], Камышанов С.С.[3]

ОБНОВЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ (ТИМИЧЕСКОЙ) В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) составляет примерно 2–4% среди всех неходжкинских лимфом и отличается агрессивны течением. Для этого варианта заболевания особенно критичным является достижение ремиссии в первой линии терапии, поскольку возможности лечения рецидивов неудовлетворительные. Принимая во внимание молодой возраст большинства пациентов, соблюдение баланса эффективности и токсичности представляется актуальной и важной задачей.

Цель работы. Оценить эффективность различных программ первой линии терапии ПМВКЛ на собственном клиническом материале при длительных сроках наблюдения.

Материалы и методы. В работу было включено 218 пациентов, которые получали противоопухолевое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2003 по 2025 г. Медиана возраста составила 32 года (17–70 года), 142 (65%) — женщины. На разных исторических этапах пациенты получали лекарственное лечение по схеме R-MACOP-B (n = 43, 19,7%), R-CHOP (n = 44, 20,2%) и R-Da-EPOCH (n = 131, 60,1%). Лучевая терапия выполнена 162 (74,3%) пациентам. Эффект терапии у абсолютного большинства (n = 193, 88,5%) оценивался по данным ПЭТ/КТ после завершения программного лечения.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 60 мес. выявлены статистически значимые различия в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в зависимости от режима терапии: 5-летняя ВБП составила 74,4% (R-MACOP-B), 62,8% (R-CHOP) и 80,9% (R-Da-EPOCH); 5-летняя ОВ — 85,7%, 69,6 и 97,5% соответственно. ПЭТ-негативная ремиссия (DC 1–3) была достигнута у 125 из 193 пациентов (64,8%), которым это исследование было выполнено, 68 (35,9%) имели ПЭТ-позитивный статус (DC 4–5). Результаты ПЭТ после завершения лекарственного этапа оказались наиболее значимым прогностическим фактором: 5-летняя ВБП у ПЭТ-негативных пациентов составила 92,7% против 51,5% у ПЭТ-позитивных; 5-летняя ОВ — 97,4% против 82,2% соответственно. Лучевая терапия (ЛТ) является важным компонентом противоопухолевого лечения ПМВКЛ. Так, 5-летняя ВБП пациентов, получивших комбинированное лечение, составила 87,6% против 42,4% в группе без ЛТ (p < 0,001); 5-летняя ОВ — 94,1% против 75,8% соответственно (p < 0,001). В то же время у пациентов с ПЭТ-негативной ремиссией (n = 125) различий в показателях 5-летняя ВБП и ОВ в группе с ЛТ и без нее не получено (p = 0,16 и p = 0,44 соответственно). Следует отметить, что за время наблюдения вторых опухолей в облученной зоне не выявлено.

Заключение. Более интенсивная программа R-Da-EPOCH имеет значимое преимущество по эффективности в сравнении с режимами R-MACOP-B и R-CHOP. Достижение ПЭТ-негативной ремиссии является важным предиктором долгосрочной выживаемости. Отсутствие различий по показателям ВБП и ОВ у ПЭТ-негативных больных в зависимости от применения или нет лучевой терапии свидетельствует в пользу целесообразности отказа от облучения.

Аржанцев А.С.[1], Челышева Е.Ю.[1], Кохно А.В.[1,2], Быкова А.В.[1], Немченко И.С.[1], Кузьмина Е.А.[1], Туркина А.Г.[1]

АНАЛИЗ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ BCR-ABL У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ HFA-ICOS

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

Введение. Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) значительно повысили выживаемость пациентов с ХМЛ, однако длительная терапия ассоциирована с кардиоваскулярными нежелательными явлениями (НЯ), которые становятся ведущей причиной коморбидности. С расширением арсенала ИТК, обладающих различными профилями токсичности, возрастает актуальность изучения феномена кумулятивной кардиоваскулярной токсичности (КВТ) при последовательной смене линий терапии.

Цель работы. Оценить профиль КВТ различных ИТК и выявить эффект кумулятивной токсичности при последовательной смене терапии с использованием шкалы HFA-ICOS.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 36 пациентов с ХМЛ в хронической фазе, которые были направлены на консультацию к кардиологу в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с февраля по декабрь 2025 года. Оценивались тип применяемого ИТК и длительность его применения, а также общая продолжительность лечения всеми ИТК и кардиоваскулярные НЯ. Риск кардиоваскулярной токсичности оценивался по шкале HFA-ICOS (таблица).

Результаты и обсуждение. В исследование включены данные 36 пациентов. Средний возраст составил 60,1 ± 12,5 года; мужчины (55,6%, n = 20) были в среднем моложе (57,6 ± 12,8 года), чем женщины (44,4%, n = 16; средний возраст 63,4 ± 11,7 года). Медиана длительности терапии всеми ИТК составила 78 месяцев [IQR 36–132]. Установлены характерные профили КВТ для различных ИТК. Среди пациентов, получавших понатиниб (n = 8, медиана длительности терапии 24 мес.), артериальная гипертензия зафиксирована в 100% случаев (8/8), а атеросклероз — у 62,5% (5/8); 75% (6/8)

пациентов этой группы имели высокий/очень высокий риск по HFA-ICOS. При терапии нилотинибом (n = 7, медиана 48 мес.) преобладали дислипидемия (85,7%, 6/7) и нарушения углеводного обмена (57,1%, 4/7). Для дазатиниба (n = 5) характерны были плевральные выпоты (40%, 2/5). Пациенты на асциминибе (n = 11), имевшие максимальное количество предшествующих линий терапии (в среднем 3,5) и наибольшую общую длительность лечения, демонстрировали сочетанные кардиоваскулярные поражения в 90,9% (10/11) случаев. Выявлена тенденция, позволяющая предположить кумулятивный эффект. Пациенты на третьей и последующих линиях терапии (n = 14, медиана длительности лечения 120 мес.) чаще имели клинически значимый атеросклероз (57,1%, 8/14 против 12,5%, 1/8 на первой линии, медиана длительности лечения 24 мес.) и относились к категориям высокого/очень высокого риска по шкале HFA-ICOS (78,6%, 11/14 против 25,0%, 2/8). Статистический анализ показал p-значения на уровне 0,045 для атеросклероза и 0,012 для риска по HFA-ICOS, что, однако, требует интерпретации с учетом ограниченного размера выборки.

Заключение. Наблюдаемые в исследовании различия в профилях КВТ ИТК и выявленная тенденция к увеличению частоты атеросклероза и категории риска по HFA-ICOS у пациентов с большей общей длительностью лечения и числом линий терапии позволяют предположить наличие кумулятивного эффекта. Результаты подтверждают значимость шкалы HFA-ICOS и необходимость дальнейших исследований кумулятивной кардиотоксичности для разработки персонализированного кардиомониторинга.

Таблица. Критерии шкалы HFA-ICOS для оценки риска кардиоваскулярной токсичности

Факторы риска	Уровень фактора риска
Заболевания артериального русла (ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий
Предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, возникший на фоне лечения ИТК	Очень высокий
Хроническая сердечная недостаточность или левожелудочковая систолическая дисфункция	Высокий
Левожелудочковая дисфункция, вызванная BCR-ABL ИТК в анамнезе	Высокий
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9	Высокий
Систолическое давление в легочной артерии ≥35 мм рт. ст. по данным эхо-КГ	Высокий
Перенесенные тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочных артерий	Средний 2
Фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, тяжелые желудочковые аритмии	Средний 2
Интервал QTc ≥480 мс	Высокий
Интервал QTc: 450–479 мс (м), 460–479 мс (ж)	Средний 2
Исходная фракция выброса левого желудочка <50%	Высокий
10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений >20%	Высокий
Артериальная гипертензия	Средний 2
Сахарный диабет	Средний 1
Гиперлипидемия (холестерин липопротеинов невысокой плотности >3,8 ммоль/л)	Средний 1
Возраст ≥75 лет	Высокий
Возраст 65–74 года	Средний 2
Возраст ≥ 60 лет	Средний 1
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)	Средний 1
Семейный тромбофилический анамнез	Средний 1
Длительный анамнез табакокурения	Высокий
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м²	Средний 1

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: низкий риск кардиотоксичности — отсутствие факторов риска или 1 умеренный 1-балльный фактор риска — 1 балл; умеренный риск кардиотоксичности — 1 фактор умеренного 2–балльного риска или >1 фактора умеренного 1-балльного риска с общей суммой баллов 2–4; высокий риск — ≥1 фактора высокого риска или несколько факторов умеренного риска с общей суммой баллов ≥5; очень высокий риск кардиотоксичности — ≥1 фактора очень высокого риска

Архипова М.Д.[1], Коробицына О.В.[2], Коробкин А.В.[2], Любченко М.А.[2]

ДЕБЮТ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА ВЗРОСЛОГО ПО ТИПУ РАСПРОСТРАНЕННОГО ОСТЕОДЕСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

[1]ФГБОУ «ВО ЮУГМУ» Минздрава России; [2]ГБУЗ «ЧОКБ»

Введение. Неспецифические и многообразные клинические проявления дебюта острого лейкоза осложняют диагностический поиск.

Цель работы. Показать на примере клинического случая трудности диагностики острого лейкоза взрослого с костной манифестацией.

Материалы и методы. Была проанализирована история болезни, лабораторно-инструментальные методы исследования и лечение пациента З., 36 лет.

Результаты и обсуждение. Пациент З., 36 лет, с 09.2024 г. боли в костях. В 10.2024 г. — геморрагический синдром, госпитализирован, в ОАК: эр — $2{,}8\times10^{12}$/л, Тр — 15×10^{9}/л, Л — $4{,}0\times10^{9}$/л, Hb — 90 г/л, лф — 72%; гиперкальциемия — 2,91 ммоль/л. ПКМ — 11,5% бластов. 05.12.2024 переведен в гематологию ГБУЗ ЧОКБ. При поступлении выраженные оссалгии, требующие опиоидных анальгетиков. ОАК: Hb — 87 г/л, эр — $3{,}1\times10^{12}$/л, Тр — 13×10^{9}/л, Л — $4{,}4\times10^{9}$/л, мц — 1%, ю — 1%, п — 10%, с — 31%, лф — 47%, м — 9%, пл. кл — 1%. ЛДГ — 2095 Ед/л, кальций — 4,42 ммоль/л. В миелограмме бласты — 3%. ИФТ: данных за острый лейкоз, ЛПЗ нет. 08.12.2025 в связи с нарушением сознания на фоне гиперкальциемии переведен в ОРИТ. МСКТ органов грудной клетки: Множественные очаги деструкции позвонков, ребер, грудины, лопаток, левой ключицы. Переломы D4, -5, -7, -8, -12. Образование D7 с признаками стеноза позвоночного канала. Множественные переломы ребер. МСКТ брюшной полости, таза: поясничный отдел позвоночника с бесчисленными мелкими литическими очагами с переломами тел L1,4. Бесчисленные литические очаги костей таза, бедренных костей. Инициирован онкопоиск, данных за ЗНО нет. Проведена трепанобиопсия подвздошной кости, препарат консультирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В костномозговых полостях диффузно-альвеолоподобный инфильтрат из крупных клеток с округло-овальными или слегка складчатыми ядрами с бластной морфологией, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Эр. росток редуцирован, клетки гранулоцитарного ростка промежуточного и зрелого пулов немногочисленны. ИГХ препарата: клетки инфильтрата экспрессируют CD45; часть из них экспрессируют CD117. MPO негативна в большинстве опухолевых клеток с бластной морфологией, позитивны клетки промежуточного пула, обрамляющие альвеолоподобные участки инфильтрата. Экспрессии S-100, panCK, PLAP, CD99 не обнаружено. CD20 позитивны, отдельные рассеянные мелкие лимфоидные клетки, опухолевые клетки негативны. Ki67 — 90%. Заключение: морфологическая картина характеризует злокачественную опухоль гематолимфоидной природы (острый лейкоз?). Для верификации линейной принадлежности и нозологической формы необходимо проведение дополнительного ИГХ-исследования. СЦИ: 66–72.XY[3] гиперплоидный кариотип с многочисленными числовыми нарушениями. МГИ костного мозга: транслокации не обнаружены WT1 = 1749. Проводимая терапия — без эффекта, 21.12.2024 констатирована биологическая смерть.

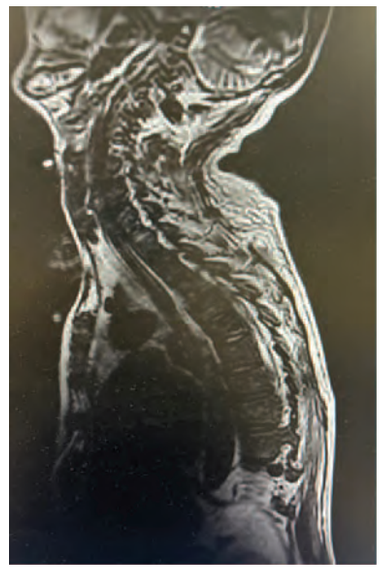


Рис. 1

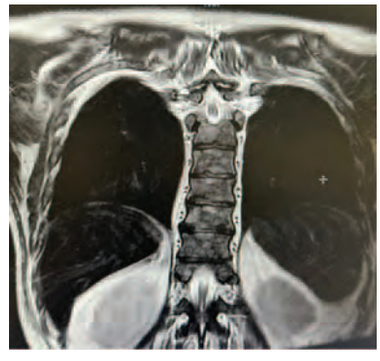


Рис. 2

Заключение. Течение дебюта острого лейкоза в данном случае было агрессивным, сопровождалось гиперкальциемией. Представленный случай демонстрирует необходимость

своевременной визуализации костей скелета методом МСКТ или МРТ у пациентов с болями в костях и гиперкальциемией, а также быстрое выполнение трепанобиопсии с расширенным иммуногистохимическим исследованием.

Ахмадхужаев М.М.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ДИАГНОЗОМ ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ СМЕШАННОГО ФЕНОТИПА (В-ОЛЛ + ОММЛ) С t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL+

РСНПМЦГ

Введение. Пациент: 45 лет. Диагноз: острый лейкоз смешанного фенотипа (В-ОЛЛ + ОММЛ) с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL+ был поставлен на основании:

10.02.2025. Миелограмма: бласты 80,0, промиелоциты 2,0, миелоциты 0,8, палочкоядерные нейтрофилы 2,8, сегментоядерные нейтрофилы 6,0, лимфоциты 7,6, реакция бластных клеток на миелопероксидазу местами положительная и местами отрицательная, WBC — 255,68×10^9/л; RBC — 3,14×10^{12}/л; HGB — 9,2 г/л; PLT — 17×10^9/л; NEUT — 28×10^9/л; LYMPH — 84,51×10^9/л; MONO — 142,92×10^9/л, бласты — 87%.

FLOW (ИФТ). Бласты: 1-я популяция — 32,5%, 2-я популяция — 12,5%, моноциты — 35,0%. Заключение: в исследованном образце костного мозга выявлены 2 популяции бластов. Иммунофенотип 1-й популяции (32,5%): CD19$^+$CD10$^+$/CD13$^+$/CD38$^+$/TdT$^+$/HLA-DR$^+$/CD34$^-$/CD20$^-$/CD33$^±$/CD7$^-$/cytCD3$^-$/cytCD79a-/MPO-, что соответствует острому В-лимфобластному лейкозу. Иммунофенотип 2-й популяции (12,5%): CD34$^±$/CD117$^+$/CD33$^+$/CD13$^+$/CD64$^+$/CD19$^+$/CD38$^+$/HLADR$^+$/MPO$^+$/CD7$^-$/CD10$^-$/cytCD3$^-$/cytCD79a-, что наиболее всего соответствует острому миелоидному лейкозу с коэкспрессией лимфоидного маркера CD19. Среди популяции моноцитов (33,0%) встречаются аберрантные (незрелые) формы, в связи с чем не исключается острый миеломоноцитарный лейкоз. Цитогенетика (15.10.2025): 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[6]/~46,XY[6]. FLT3 D835Y от 08.10.2025 — отрицательно. Молекулярная генетика BCR-ABL p210 от 17.10.2025 — отрицательно. Данных за нейролейкоз не получено.

Цель работы. На фоне предфазы достигнуто снижение лейкоцитоза до 28×10^9/л. Учитывая билинейный Ph+ лейкоз (ОММЛ+В-ОЛЛ), коморбидность и молодой возраст, коллегиально было принято решение о проведении ПХТ по протоколу HyperCVAD блок Б от 13.10.2025 + иматиниб 600 мг/сут.

Материалы и методы. Рестадирование от 06.11.2025: миелограмма — 2,8% бластов. ИФТ (МОБ): гранулоциты — 29,0%, лимфоциты — 29,0%, моноциты — 1,5%, бласты (В-лимфо + миело) — 9,0% от ЯСК. Заключение: по результатам иммунофенотипирования в образце костного мозга выявлены 2 популяции бластов (В-лимфоидного и миелоидного происхождения) в объеме 9,0% от ЯСК. Вне ремиссии ОЛСФ (В-ОЛЛ + ОМЛ), по данным иммунофенотипирования количество аберрантных клеток 9% (6,2% В-лимфобласты). МГИ BCR-ABL 210: отрицательный — 0%.

Результаты и обсуждение. Таким образом у пациента рефрактерность к индукционной терапии. Для достижения ответа принято решение проведение 2 курса индукции по протоколу Ph+HyperCVAD блок Б с иматинибом (площадь тела 2 м^2, метотрексат 2000 мг/сут. Д1, алексан 8000 мг/сут. Д2, Д3, иматиниб 600 мг/сут. в течение 21 дня, дексаметазон 20 мг/сут. Д1–Д3, лейковорин 200 мг/сут. Д2, Д3, Д4). 2-й курс индукции по протоколу HyperCVAD блок В + TKI от 20.11.2025 (окончен 06.12.2025). Рестадирование основного заболевания 20.12.2025.

Заключение. Случай представляет собой Ph+ MPAL (B/monomyeloid) — редкий вариант острых лейкозов, демонстрирующий благоприятный ранний ответ на предфазу и индукцию HyperCVAD + TKI.

Аюпова Р.Ф.[1], Хамитов Р.Г.[2], Жибурт Е.Б.[3]

О КАЧЕСТВЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ

[1]ГБУЗ «Республиканская станция переливания крови», г. Уфа; [2]ГБУЗ «РСПК»; [3]ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Увеличение эритроцитов путем криоконсервирования расширяет возможности трансфузионной терапии, повышает устойчивость службы крови, срока хранения.

Цель работы. Оценить качество криоконсервированных эритроцитов, приготовленных с использованием современной технологии, с автоматической глицеролизацией и деглицеролизацией, влиянии на это качество характеристик донора и фенотипа системы группы крови АВО.

Материалы и методы. В 2020–2025 гг. последовательно проведен контроль качества 254 доз размороженных эритроцитов. Учли характеристики а) доноров: пол, возраст, фенотип АВО, количество донаций в анамнезе, концентрация гемоглобина, антропометрические параметры; б) размороженных эритроцитов: количество дней от донации до размораживания, гематокрит и количество гемоглобина, гемоглобин в надосадочной жидкости, осмолярность. Данные исследованы с помощью описательной и индуктивной статистик, дисперсионного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Среди доноров крови было 35 (13,8 %) женщин. Они оказались старше мужчин, с меньшей концентрацией гемоглобина. Выявлено относительное снижение гематокрита в размороженных дозах женских эритроцитов. При контроле качества размороженных эритроцитов выявлено 5 (2,0 %) доз со сниженным содержанием гемоглобина (от 31,2 до 34,0 г/л), все заготовлены от доноров-мужчин. Гематокрит и гемоглобин в надосадочной жидкости во всех дозах соответствовали установленным нормативам. Дозы хранили в течение 880,4 ± 306,1 дня. Нет отличий содержания гемоглобина в дозах с различным фенотипом АВО. Выявлены значимые различия срока хранения: минимальный — у группы О, максимальный — у группы АВ.

Заключение. Установлена сохранность в течение 3 лет криоконсервированных эритроцитов, приготовленных с использованием современной технологии, с автоматической глицеролизацией и деглицеролизацией. Характеристики здорового донора (пол, возраст, антропометрические показатели, донорский стаж) и фенотип системы группы крови АВО не влияют на качество размороженных эритроцитов.

Бабаева Т.Н.[1], Поспелова Т.И.[2], Сибирцева В.Н.[3], Обгольц Ю.Н.[4]

ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [3]ГБУЗ НСО «ГНОКБ»; [4]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Ряд исследований демонстрируют, что больные гемофилией имеют дополнительный риск развития патологии опорно-двигательного аппарата в виде низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Помимо общепопуляционных факторов риска существует ряд специфических причин, влияющих на снижение МПКТ у пациентов с гемофилией: длительные периоды неподвижности и скованности суставов, активация резорбции костной ткани под действием медиаторов воспаления в суставах с повторными кровоизлияниями, низкий уровень витамина D, низкий индекс массы тела, гемотрансмиссивные вирусные инфекции и другие. Таким

образом, пациенты с гемофилией имеют дополнительные шансы инвалидизации при уже имеющихся высоких рисках развития патологии опорно-двигательного аппарата, что делает поиск потенциально предотвратимых причин развития связанного с гемофилией остеопороза и снижения МПКТ актуальным.

Цель работы. Оценка МПКТ и факторов, влияющих на ремоделирование костной ткани, у больных с гемофилией А старше 18 лет.

Материалы и методы. Было выполнено пилотное исследование МПКТ у 30 больных гемофилией А с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате LunarProdigy (GE, США). Определение риска основных низкоэнергетических переломов проводили с помощью опросника FRAX (веб-версия 3.8, расчет по российской модели https://www.fraxplus.org/ru/). Оценивался общий риск низкоэнергетических переломов (FRAX total) и риск переломов шейки бедра (FRAX hip). Полученные данные сравнивались с результатами условно здоровой группы контроля, сопоставимой по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение. По результатам DXA 8 больных гемофилией (26,7%) имели снижение МПКТ на основании анализа T/Z-критерия. Значения МПКТ в группе больных гемофилией были значимо ниже в сравнении с условно здоровым контролем ($p < 0,05$), при этом существенной зависимости от степени тяжести гемофилии не наблюдалось ($p = 0,54$). При оценке денситометрических показателей отмечалось снижение МПКТ ($p < 0,05$) в группе пациентов, имеющих >5 эпизодов гемартрозов в год ($n = 7$, 23,3%), в сравнении с пациентами с меньшим числом кровотечений (среднегодовое количество кровотечений в суставы в анализируемой группе ($M \pm SD$) — 3,73 ± 2,16 эпизода (Me 4,00)). Потере МПКТ также способствовал возраст (шейка левой бедренной кости, $p < 0,05$) и наличие у пациентов эндопротезов крупных суставов (коленные, тазобедренные, локтевой) ($n = 11$, 36,7%) ($p < 0,05$). Наряду с анализом МПКТ, был рассчитан индекс FRAX у пациентов в возрасте ≥30 лет ($n = 26$). Средний риск перелома в течение следующих 10 лет составил 6,67 ± 2,28% ($p < 0,05$ в сравнении с контролем — 4,3 ± 0,69%). Корректировка TBS существенно не повлияла на индекс FRAX: 6,73 ± 1,87% (3,98 ± 1,55% для группы контроля).

Заключение. Снижение МПКТ достоверно чаще встречается в группе больных гемофилией в сравнении с контролем и положительно ассоциировано с возрастом, среднегодовым количеством гемартрозов, эндопротезированием суставов. Для достоверной оценки вклада в снижение МПКТ степени тяжести гемофилии А, сопутствующей патологии, носительства вирусных инфекций, гормонов, биохимических регуляторов костного ремоделирования и фиброгенеза требуется дальнейший углубленный анализ.

Бабаева Ф.Э.[1], Кравченко С.К.[1], Сычевская К.А.[2], Ковригина А.М.[1], Туркина А.Г.[1], Магомедова А.У.[1], Аль-Ради Л.С.[1], Обухова Т.Н.[1]

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ: СОЧЕТАНИЕ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. Сочетание двух и более злокачественных новообразований у одного пациента является одной из актуальных проблем и представляет интерес для изучения механизмов развития и особенностей канцерогенеза.

Цель работы. Выявить особенности течения лимфо- и миелопролиферативных заболеваний у данного пациента.

Материалы и методы. Пациент, 55 лет, в 2019 году по данным УЗИ выявлено увеличение селезенки, панцитопения в крови. По данным ИФТ крови выявлен иммунофенотип ВКЛ, проводилась терапия интерфероном-альфа в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю 3 месяца, с временным эффектом. В сентябре 2019 года отметил увеличение периферических л/у, размеров селезенки была выполнена биопсия подмышечного узла, верифицирована картина ДВКЛ. При гистологическом исследовании костного мозга выявлена картина характерная при хроническом миелолейкозе. Пациенту проводилась терапия по программе m NHL-BFM-90, суммарно выполнено 4 курса, по данным контрольной ПЭТ/КТ выявлено увеличение метаболической активности РФП в образовании поясничной области, несмотря на полный ответ по другим локализациям. Было выполнено удаление данного образования, верифицирована картина ДВКЛ. Пациенту было проведено 2 курса высокодозной химиотерапии по программе R-DHAP. По данным ПЭТ/КТ — полная ремиссия. Гетерозиготная мутация гена B-RAF не обнаружена. В мае 2020 года пациент перенес новую коронавирусную инфекцию, проводилась иммунотерапия тоцилизумабом. С августа 2020 года пациент находился на поддерживающей терапии обинутузумабом, от проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток крови решено было отказаться ввиду риска развития инфекционных осложнений и иммунодефицита. С августа 2020 года пациент получает терапию ингибиторами тирозинкиназ. Ранее терапия не проводилась в связи с рисками развития инфекционных осложнений и токсичностью. Через 3 месяца от начала терапии ИТК транслокация не выявлялась, уровень химерного транскрипта BCR/ABL (P210) составлял 0,2%, достигнут оптимальный цитогенетический ответ в лечении ХМЛ Ph+. С 2021 года по настоящее время отмечено два локальных рецидива, с достижением полного ответа на лучевой терапии. По ХМЛ сохраняется субоптимальный ответ.

Результаты и обсуждение. Одновременное выявление миело- и лимфопролиферативных заболеваний является редкой ситуацией и требует тщательного сбора анамнеза и диагностики. Также важно задуматься о происхождении этих трех заболеваний, возможно общая плюрипотентная клетка служит источником для их развития или иммунодефицит, возникающий при ЛПЗ, дает ступень для возникновения ХМПЗ.

Заключение. Тактика терапии пациентов с первично множественными опухолями определяется прогнозом, наличием или отсутствием жизнеугрожающих факторов, ассоциированных с каждым из выявленных онкологических заболеваний. Терапия ХМЛ — иматинибом не воспрепятствовала развитию рецидива ДВКЛ. Высокодозная терапия лимфомы блоками привела одновременно к снижению уровня химерного транскрипта BCR/ABL (P210), т.е. препараты, входящие в состав блока ХТ, оказали супрессирующее воздействие на клетки ХМЛ. Лучевая терапия локального рецидива позволила достичь полной ремиссии заболевания.

Бабаева Ф.Э.[1], Липатова А.В.[2], Кравченко С.К.[1], Кочетков Д.В.[2], Чумаков П.М.[2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕПАТОГЕННЫХ ШТАММОВ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ *IN VITRO* ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук

Введение. Современные методы лечения опухолей лимфоидной природы предполагают избирательное воздействие на опухолевые клетки, что приводит к уменьшению рисков развития побочных эффектов. Использование специфических антител, непосредственная их доставка к опухолевой массе посредством химерных антигенных рецепторов и вирусов — задачи, которые на сегодняшний день стоят перед онкологами-гематологами.

Цель работы. Изучить чувствительность и репликативную способность онколитических вирусов к опухолям лимфоидной природы и оценка сигнальных путей, задействованных в этих процессах и выявить потенциально перспективные для исследования *in vivo*.

Материалы и методы. Всего в исследование включено 75 больных. В исследование включены все пациенты с впервые установленным

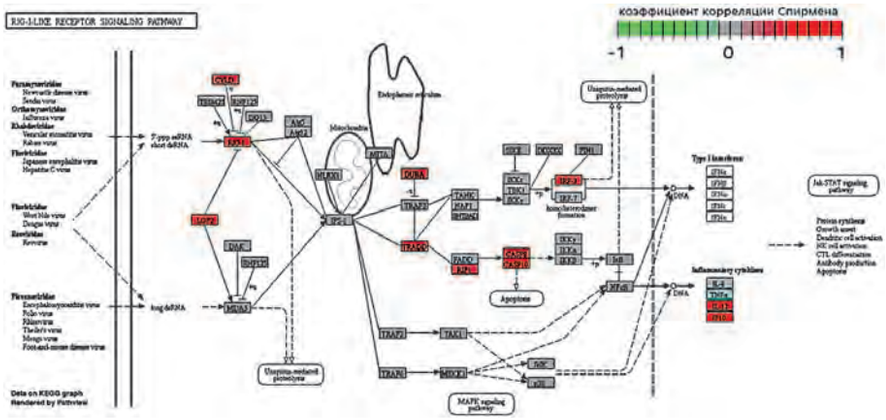


Рис. 1. Цветовая диаграмма сигнального пути RIG-I рецептора и отражающая генные маркеры, ассоциированные с эффективностью репликации полиовируса 1-го типа (Сэбин), *p*-value = 0,04

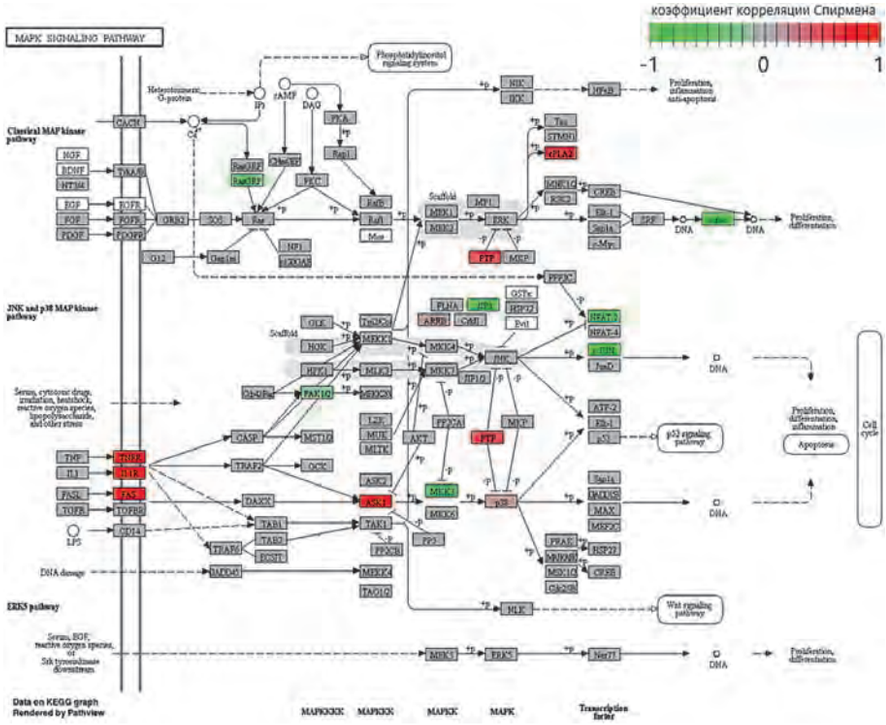


Рис. 2. Цветовая диаграмма сигнального пути MAPK, отражающая генные маркеры, ассоциированные с эффективностью репликации полиовируса 1-го типа (Сэбин), *p*-value = 0,05

диагнозом «неходжкинская лимфома», при этом возраст, шкала соматического статуса не являлись критериями исключения. Чувствительность линий опухолевых клеток после заражения штаммами вирусов оценивалась с помощью теста на цитотоксичность (MTS-тест), основанный на оценки метаболической активности митохондриальных дегидрогеназ. Оценка репликативной способности вирусов в полученных первичных краткосрочных лимфоидных линиях опухолевых клеток проводилась способом оценки титра вирусной нагрузки. Для подтверждения В-клеточной направленности, полученных краткосрочных культур из опухолевого субстрата методом проточной цитометрии, выполнена постановка лимфоидной панели маркеров и проводилась оценка экспрессии мембранных рецепторов. Суммарная РНК была выделена с помощью набора «MagNA Pure Compact RNA Isolation Kit» на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот MagNA Pure Compact, концентрацию РНК определяли при помощи спектрофотометра ND 1000 и флуориметра Qubit 2.0.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования 85% краткосрочных лимфоидных культур эффективно продуцировали ЖЭВ 14 и 52% эффективно реплицировали вирус ECHO12, 77,8% — эффективно реплицировали PV1S (полиовирус 1-го типа). Лишь в 20 и 7% культур отмечена эффективная репликация Коксаки А7 и Коксаки В6 соответственно, также низкая способность реплицироваться наблюдается у вируса VSV (16,7 %). Высокая репликативная способность отмечена у осповакцины. При сопоставлении клинических данных и клеточных культур образцов обращает на себя внимание, что культуры клеток лимфомы маргинальной зоны, проявляющие репликативную активность, относились в большинстве случаев к селезеночной форме. Не обнаружено зависимости между экспрессией мембранных рецепторов и нозологической формой лимфопролиферативного заболевания. Также не обнаружена корреляции между клинико-лабораторными показателями и репликацией вирусов. В ходе транскриптомного анализа проанализировано около 2 тысяч сигнальных путей. В процессе репликации онколитических вирусов принимает участие ряд сигнальных путей, таких как MAPK, RIG-рецептор и другие.

Заключение. Дальнейшее изучение позволит перейти к созданию новых онколитических штаммов еще более эффективных в отношении В-ЛПЗ. Именно перекрывание сигнальных путей и выявление наиболее значимых для репликации онколитических вирусов является основной задачей для дальнейшего возможного изучения.

Багова М.О.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Магомедова А.У.[1], Марголин О.В.[1], Гительзон Е.С.[1], Фастова Е.А.[1], Кравцова А.А.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Дроков М.Ю.[1], Моисеева Т.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ПРОТОКОЛ BV-ICE В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПЕРЕД АЛЛО-ТГСК

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

Введение. Прогноз для пациентов с рецидивом классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) неблагоприятный с медианой выживаемости 12–24 месяца. Стандартом лечения для этой группы больных является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с использованием новых классов препаратов, таких как брентуксимаб ведотин (БВ) и ингибиторы иммунных контрольных точек (PD-1). Однако нет единой стратегии в отношении противорецидивной терапии перед алло-ТГСК. Исследования показывают, что использование БВ в качестве предтрансплантационной терапии может улучшить результаты после алло-ТГСК, по сравнению с ниволумабом, применение которого чаще вызывает различные осложнения иммунного характера и увеличивает частоту развития отрой реакции трансплантат против хозяина (оРТПХ). В этой связи мы начали исследование по эффективности BV-ICE в качестве противорецидивной терапии перед алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность терапии BV-ICE в лечении рецидивов кЛХ перед алло-ТГСК.

Материалы и методы. С мая 2024 по ноябрь 2025 года в исследование включены 7 больных с рецидивом кЛХ после ауто-ТГСК: 5 женщин и 2 мужчин, медиана возраста 33 года (диапазон 23–36). У 5 больных был рецидив после ауто-ТГСК: ранний — у 3, поздний — у 2; у 2 рефрактерно-рецидивирующее течение без ауто-ТГСК из-за неэффективной мобилизации. Все пациенты получали ниволумаб-содержащие курсы перед ауто-ТГСК. У 2 больных была поддерживающая терапия ниволумабом после ауто-ТГСК в дозе 40 мг. А у 1 больного в рецидиве после ауто-ТГСК проводилась монотерапия ниволумаб в дозе 240 мг — 5 введений. Стадия заболевания

на момент рецидива: II стадия — у 5, IV стадия — у 2. Лечение проводилось по протоколу BV-ICE, медиана курсов составила — 2 (диапазон 2–3). У 1 больного был родственный полностью совместимый донор, у 6 больных — родственный гаплоидентичный донор. Источником стволовых клеток были стволовые клетки крови (СКК) в дозе 6×10^6/кг $CD34^+$. Перед алло-ТСК использовали режим кондиционирования Flu180+Mel140/PT-Cy+CSA+MMF30.

Результаты и обсуждение. У всех больных была достигнута полная ремиссия заболевания после курсов BV-ICE. Из нежелательных явлений отмечалась только гематологическая токсичность в виде тромбоцитопении 3-й степени. Всем больным удачно выполнена алло-ТГСК. Синдром выброса цитокинов на 2–3 сутки после алло-ТГСК отмечался у 6 больных, у которых был гаплоидентичный донор. У всех больных приживление нейтрофилов и тромбоцитов отмечено в первые 28 дней после алло-ТГСК. У 3 больных наблюдалась оРТПХ с поражением кожи, потребовавшая терапии стероидами. Из них у 1 пациентки была зафиксирована рефрактерность к стероидам, потребовавшая терапии 2-й линии руксолитинибом с эффектом. У всех пациентов после алло-ТГСК сохраняется 100% донорский химеризм и ремиссия по ПЭТ/КТ.

Заключение. BV-ICE может быть эффективным протоколом лечения перед алло-ТГСК с минимальной токсичностью у больных с рецидивами и рефрактерным течением кЛХ. Исследование продолжается.

Бакулина А.Ю., Кожемяко О.В., Зейлер Е.И., Лазерко В.О., Дузенко Н.В., Найденова М.Ю.

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ПОВТОРНОЙ АЛЛОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ РЕЦИПИЕНТОВ К АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ МНОГОКРАТНЫХ ТРАНСФУЗИЯХ

КГБУЗ «КСПК»

Введение. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов у женщин при повторных беременностях и у реципиентов при проведении им многократных гемотрансфузий — доказанный факт. В таких случаях могут вырабатываться антитела не к одному, а к нескольким антигенам, что затрудняет их идентификацию и выбор эритроцитсодержащих компонентов для трансфузии. У реципиентов, у которых ранее антитела не выявляли, они могут появиться в течение одной госпитализации при повторных трансфузиях. Поэтому есть необходимость повторно исследовать антиэритроцитарные антитела для решения вопроса о необходимости проведения индивидуального подбора.

Цель работы. Обосновать необходимость повторных исследований антиэритроцитарных антител в течение одной госпитализации у реципиентов при проведении им множественных трансфузий.

Материалы и методы. Образцы крови реципиентов на антиэритроцитарные антитела исследовали в непрямом антиглобулиновом тесте в гелевой модификации набором тест-эритроцитов для проведения скрининга антиэритроцитарных антител в гелевых картах. Идентификацию проводили 11-клеточной панелью тест-эритроцитов.

Результаты и обсуждение. Зачастую, если специфичность антител уже установлена, врачи переливают компоненты крови по фенотипу без индивидуального подбора и антиэритроцитарные антитела больше не исследуют. Но даже переливание эритроцитов, совместимых по фенотипу с учетом уже имеющихся антител, при повторных трансфузиях может привести к сенсибилизации и к другим антигенам эритроцитов. Так, женщине, сенсибилизированной при беременностях к антигену D, неоднократно проводили трансфузии резус-отрицательных эритроцитов. Через три недели кроме антител анти-D у реципиентки были идентифицированы еще и антитела к антигену *Jkb*, и в последующем компоненты крови ей переливали только по индивидуальному подбору. Аналогичная ситуация сложилась у реципиентки с выявленными ранее анти-с антителами, у которой после очередной гемотрансфузии кроме анти-с антител были выявлены анти-Lua антитела. Определение антиэритроцитарных антител проводят перед первой трансфузией. Если антитела не выявлены, пробу на совместимость в непрямом антиглобулиновом тесте не проводят. Но при неоднократных трансфузиях при отсутствии повторного скрининга антител можно пропустить их появление. Значит, таким пациентам тоже нужно повторно исследовать антиэритроцитарные антитела для решения вопроса о необходимости проведения индивидуального подбора.

Заключение. Многократные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов могут быть причиной осложнений, связанных с аллосенсибилизацией реципиента. Проведение трансфузий с учетом специфичности уже имеющихся антител не исключает возможность сенсибилизации по другим антигенам эритроцитов, выявить которую возможно при повторном скрининге и идентификации антител. В настоящее время нормативные документы по обследованию реципиентов не регламентируют кратность исследования антиэритроцитарных антител при повторных трансфузиях в течение одной госпитализации. Поэтому для обеспечения безопасности и эффективности гемокомпонентной терапии при проведении многократных трансфузий необходимо внесение соответствующих дополнений в нормативно-правовые акты службы крови.

Балаева Н.И.[1], Романюк Е.В.[1], Никифорова К.А.[1], Капранов Н.М.[1], Кашлакова А.И.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Гальцева И.В.[1], Лукьянова И.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

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

Введение. Перспективным направлением в лечении пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) является адаптивная иммунотерапия, в частности применение Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Однако ее эффективность может ограничиваться рядом факторов, в том числе истощением Т-клеточного звена иммунитета и смещением субпопуляционного состава Т-клеток в пользу эффекторных лимфоцитов в процессе терапии. Представляется актуальным изучение динамических изменений субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с целью определения оптимальной временной точки для заготовки Т-клеток.

Цель работы. Проанализировать динамику субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ на различных этапах терапии.

Материалы и методы. Были проанализированы образцы периферической крови 10 пациентов методом многоцветной проточной цитометрии в дебюте заболевания и после 1-го курса индукционной

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение в группе
Пол, n (%) • Мужчины • Женщины	 3 (30) 7 (70)
Возраст, медиана (диапазон), лет	50 (20-62)
Количество лейкоцитов крови в дебюте, медиана (диапазон), $\times10^9$/л	4,88 (1,44-108,01)
Схема индукционной терапии, n (%) • «7+3» • «Азацитидин+Венетоклакс»	 3 (30) 7 (70)

Таблица 2. Субпопуляционный состав лимфоцитов в дебюте заболевания и после 1-го курса индукционной терапии

Т-хэлперы						
	Дебют заболевания			Индукция ремиссии		
	Медиана	мин-макс	ст.кв.откл	Медиана	мин-макс	ст.кв.откл
Наивные	57,80	18,5-74,18	18,75	59,835	25,34-71,96	15,61
Центральной памяти	22,31	10,5-40,36	9,09	19,47	12,95-45,76	10,57
Транзиторной памяти	14,63	6,55-41,48	10,11	13,985	8,01-32,16	6,67
Эффекторные памяти	1,42	0,08-6,52	1,87	0,555	0,09-5,62	1,82
Терминальные эффекторы	0,52	0,16-7,23	2,56	0,58	0-9,35	2,86
Т-цитотоксические						
	Дебют заболевания			Индукция ремиссии		
	Медиана	мин-макс	ст.кв.откл	Медиана	мин-макс	ст.кв.откл
Наивные	34,37	7,65-64,26	19,18	45,77	11,51-64,14	16,98
Центральной памяти	3,205	0,33-7,41	2,60	3,16	0,47-8,37	2,45
Транзиторной памяти	10,265	2,94-24,07	6,77	6,265	3,26-15,45	4,71
Эффекторные памяти	2,275	0,56-46,81	14,31	1,315	0,29-5,3	1,55
Терминальные эффекторы	31,615	10,27-37,08	9,80	19,87	5,09-39	11,38

терапии. Оценивалась экспрессия антигенов CD25, CD27, CD39, CD160, CXCR3, HLA-DR, CD95, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD197, CD28, CCR4, CCR6, CCR10, CXCR5, CD127, CD56, TIGIT, CD279, CD226. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования субпопуляционного состава лимфоцитов в дебюте заболевания и после 1-го курса индукционной терапии представлены в табл. 2. По предварительным данным количество $CD8^+CD45RA^+CCR7^+$ Т-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ как в дебюте заболевания, так и после 1-го курса индукционной терапии больше порога, достаточного для заготовки Т-лимфоцитов (10%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности заготовки аутологичных Т-клеток как в дебюте заболевания, так и на ранних этапах лечения. Динамические изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ требуют дальнейшего изучения.

Балаянц В.А.[1], Габеева Н.Г.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Ковригина А.М.[1]

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА p53 ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

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

Введение. Соматические мутации в гене *TP53* (mutTP53) встречаются в 10–20% случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) и служит неблагоприятным биомаркером прогрессирования ДВККЛ. Эти мутации ассоциированы с резистентностью к иммунохимиотерапии, высокодозной химиотерапии, и с неблагоприятным исходом аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток. В этой связи перспективным представляется изучение экспрессии белка p53 в субстрате ДВККЛ при иммуногистохимическом исследовании на материале биоптатов лимфатических узлов и экстранодальной опухолевой ткани и определение его прогностической значимости.

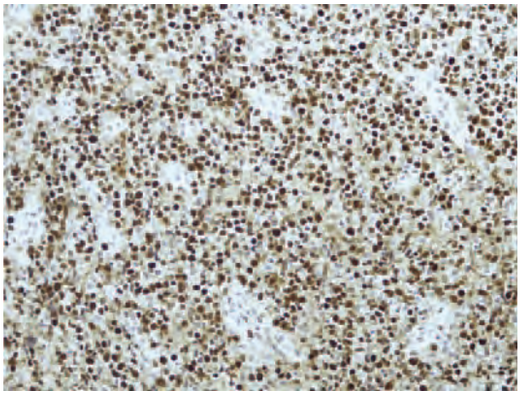


Рис. 1. Экспрессия белка p53 в ДВККЛ при наличии мутации в гене *TP53*. Иммуногистохимический метод, ×200

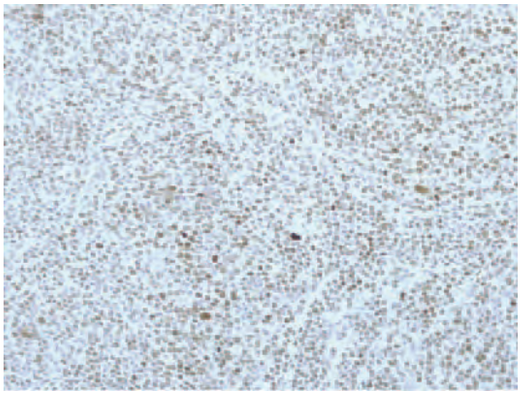


Рис. 2. Экспрессия белка p53 в ДВККЛ при отсутствии мутации в гене *TP53*. Иммуногистохимический метод, ×200

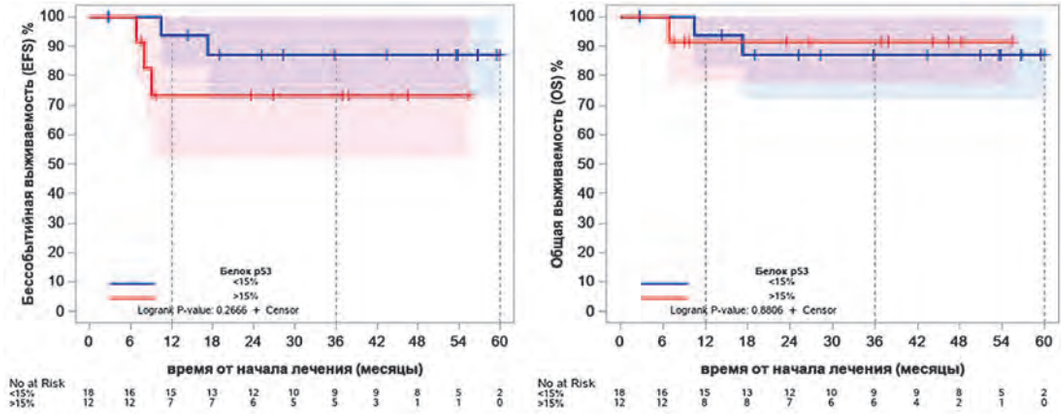


Рис. 3. Кривые БСВ и ОВ. Отмечается тенденция к достоверным различиям по БСВ

Цель работы. Оценить частоту обнаружения и характер экспрессии белка p53 в субстрате ДВККЛ на материале биоптатов лимфатических узлов и экстранодальной опухолевой ткани, сопоставить с мутационным статусом TP53 и провести анализ их взаимосвязи с общей (ОВ) и бессобытийной выживаемостью (БСВ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материала биоптатов лимфатических узлов и экстранодальной опухолевой ткани 30 больных ДВККЛ (11 мужчин, 19 женщин) GCB-типа (7 пациентов) и non-GCB типа (23 пациента) в возрасте от 25 до 82 лет (медиана 57 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2020–2025 гг. На срезах, изготовленных из парафиновых блоков биоптатов лимфатических узлов и экстранодальных локализаций, проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием антител к p53 (D0–7, Leica). Подсчет доли опухолевых клеток с ядерной

гиперэкспрессией белка p53 проводился при увеличении ×400 не менее чем в 5 полях зрения (полуколичественная оценка). Пороговым значением были выбраны 15% опухолевых клеток с гиперэкспрессией белка p53. Всем пациентам на биоптатах лимфатического узла/экстранодальной опухолевой ткани выполнено молекулярно-генетическое исследование на наличие mutTP53 методом секвенирования нового поколения (NGS) с амплификацией экзонов 4–10.

Результаты и обсуждение. По данным NGS mutTP53 обнаружена у 10 больных (33,3%). При сопоставлении с данными молекулярно-генетического исследования в группе с наличием mutTP53 доля опухолевых клеток с ядерной гиперэкспрессией белка p53 >15% наблюдалась в 100% случаев (рис. 1), в то время как в группе без mutTP53 доля ядерной гиперэкспрессией белка p53 >15% определялась лишь в 15,0% наблюдений. В 85% наблюдений в группе пациентов без mutTP53 доля опухолевых клеток с ядерной гиперэкспрессией белка p53 составляла <15% (0–13%) (рис. 2). При многофакторном анализе предварительных результатов обнаружена тенденция к достоверным различиям по БСВ (рис. 3). В группе больных с высокой экспрессией p53 (доля ядерной гиперэкспрессией белка p53 >15%) показатели БСВ ниже ($p > 0,05$).

Заключение. Учитывая тот факт, что экспрессия белка p53 отражает различные механизмы нарушения функции TP53, включая мутации, представляется перспективным расширение группы пациентов с ДВККЛ для поиска возможных корреляций с ответом на терапию и отдаленными результатами лечения.

Бальжанова Я.Б.[1], Ковригина А.М.[1], Наумова И.Н.[1], Двирнык В.Н.[1], Обухова Т.Н.[1], Якутик И.А.[1], Судариков А.Б.[1], Смольянинова А.К.[1], Грибанова Е.О.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В-КЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА/ЛИМФОМЫ СЕЛЕЗЕНКИ С ЗАМЕТНЫМИ ЯДРЫШКАМИ, ВОЗНИКШЕЙ *DE NOVO*

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

Введение. В 5-м издании классификации ВОЗ 2024 г. в отдельную новую нозологию выделена В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки с заметными ядрышками, а такие нозологии, как лимфома, подобная вариантной форме волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) и пролимфоцитарный лейкоз (В-ПЛЛ), упразднены. Основанием этому послужили отсутствие биологического сходства между вариантной и классической формами ВКЛ, и данные о том, что *де novo* В-ПЛЛ практически не встречается, но является трансформацией В-ХЛЛ.

Цель работы. Описать случай редкой первичной лимфомы/лейкоза селезенки.

Материалы и методы. Пациентка, 66 лет, госпитализирована в августе 2025 г. в НМИЦ гематологии в крайне тяжелом состоянии, с фебрильной лихорадкой, длившейся 3 мес., тяжелой дыхательной недостаточностью (ДН), пневмонией, множественными субсегментарными ателектазами в легких, анемией (Нв — 77 г/л), тромбоцитопенией ($27×10^9$/л), астенизацией, коморбидностью. Обследование по месту жительства и противомикробная терапия были безрезультатны. В анализе крови — лейкоцитоз $12×10^9$/л с абс. моноцитозом до $1,36×10^9$/л, лимфоциты — 22%, единичные клетки крупного размера, с неправильной формой ядра, с базофилией цитоплазмы. ЛДГ — 2440 Е/л. Селезенка — 162×69 мм с очагом инфаркта. В миелограмме: лимфоциты — 18,6% с отдельными клетками крупного размера, с округлой формой ядра, с отчетливыми/укрупненными ядрышками, выраженной базофилией цитоплазмы. В трепанобиоптате КМ среди элементов миелопоэза, в виде меж- и паратрабекулярных скоплений, интерстициально и с внутрисосудистым расположением определялась выраженная лимфоидная инфильтрация из средних и укрупненных клеток с отчетливыми ядрышками, равномерно дисперсной структурой хроматина, напоминающей бластоидную (рис. 1). Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессировали CD20 (рис. 2), отмечалась интенсивная ядерная реакция MUM.1. Индекс Ki-67 гетерогенен, от 30 до 70–80%. Негативны — cyclin D1, CD10, CD103, CD123, DBA.44, IgG. При СЦИ выявлены комплексные нарушения кариотипа. Молекулярным методом были исключены мутации в генах *TP53, BRAF* и *MAP2K1*, последняя встречается при этой нозологии и могла бы служить точкой приложения для таргетных препаратов.

Результаты и обсуждение. На основании клинической и морфологической картины, данных ИГХ-исследования установлен диагноз В-клеточной лимфомы/лейкоза селезенки с заметными ядрышками, возникшей *де novo*. Учитывая крайне тяжелое состояние, проведен R-mini-CHOP. Купирована ДН, что не исключало специфическое поражение легких. Нормализовались гемограмма и размеры селезенки, разрешилась лихорадка. Проведено 5 курсов — 2 R-mini-CHOP, 3 — R-CHOP. ПЭТ-КТ не выявила метаболической активности, в КМ признаков лимфомы не обнаружено.

Заключение. Характерными клиническими чертами этой лимфомы являются лейкоцитоз, цитопения без моноцитопении или с моноцитозом, лейкемизация, поражение костного мозга и селезенки. В литературе отмечена важность ее определения как не конкретной нозологии, а скорее «собирательной» группы, включающей агрессивные формы В-клеточных лимфом/лейкозов селезенки для последующего изучения подобных случаев. В настоящее время единый терапевтический подход не разработан, а прогноз неблагоприятный.

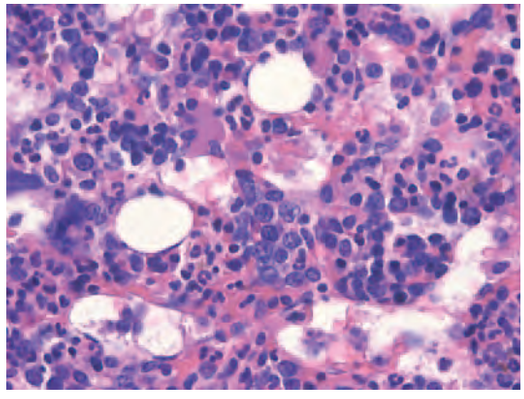


Рис. 1. Трепанобиопат костного мозга. Гистологический препарат. Среди элементов миелопоэза в центре определяется небольшое скопление лимфоидных клеток среднего размера с укрупненными ядрышками. ×200

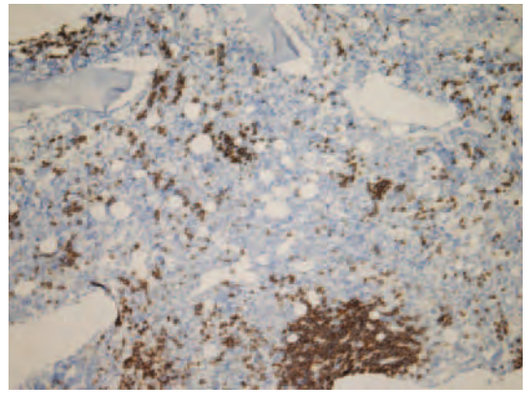


Рис. 2. Реакция с антителами к CD20. Среди элементов миелопоэза отмечается очаговое и преимущественно внутрисосудистое (с формированием многорядных «глобул») расположение опухолевых В-клеток $CD20^+$. Иммуноферментный метод. ×100

Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Абдулхаликова З.К., Мельситова К.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Байков В.В., Моисеев И.С.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ: АНАЛИЗ 20-ЛЕТНЕГО ОПЫТА

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

Введение. Первичный (ПМФ), постполицитемический (ИП-МФ) и посттромбоцитемический (ЭТ-МФ) миелофиброз (МФ) относятся к группе BCR/ABL-негативных миелопролиферативных новообразований, которые сопровождаются вариабельным течением. У пациентов с неблагоприятным прогнозом единственным радикальным методом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК у данной группы пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 84 пациента с МФ, которым алло-ТГСК была выполнена в период с 2005 по 2025 год. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 49 лет (27–66). На момент алло-ТГСК 15 пациента имели фазу бластного криза в анамнезе, 3 (4%) — промежуточный-1 риск, 39 (46%) — промежуточный-2 риск, 27 (32%) — высокий риск по шкале DIPSSplus. У 45 (53,5%) пациентов наблюдалась мутация JAK2V617F, CALR— 26 (30,5%), MPL — 4 (5%), трижды-негативный статус — 4 (5%), JAK2V617F отрицательный статус — 3 (4%), нет данных — 2 (2%). 64 (76%) пациента получали руксолитиниб до алло-ТГСК, медиана длительности терапии составила 10,5 месяца (1–69). В связи с недостаточным ответом по селезенке у 25 (30%) пациентов была выполнена спленэктомия, 1 (1%) пациента — лучевая терапия. Во всех случаях применялся режим кондиционирования флударабин 180 мг/м^2, бусульфан 8–10 мг/кг. 10 (12%) пациентов получали профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с включением антитимоцитарного глобулина, 7 (8%) — посттрансплантационного циклофосфамида, 67 (80%) — получали руксолитиниб 45 мг/сут. Д-7 — Д-2 и циклофосфамид 50 мг/кг в Д+3, Д+4, руксолитиниб 10 мг/сут. в Д+5 — Д+100.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 48 месяцев (11–155). Частота первичного неприживления составила 11%. 36 (43%) пациентов погибли после алло-ТГСК. Причинами смерти были инфекции — 22 (26%), рецидивы — 9 (11%), ОНМК — 2 (2%), солидная опухоль — 1 (1%), ЖКТ-кровотечение — 1 (1%), острая РТПХ — 1 (1%). Шесть пациентов (7%) погибли до приживления. Медиана приживления по нейтрофилам составила 21 день (14–57), по тромбоцитам 29 дней (12–229), времени до достижения независимости от гемотрансфузий 42 дня (5–540). Тяжелая гипофункция трансплантата наблюдалась у 30 (43%) больных, веноокклюзионная болезнь печени — 4 (5%), тромботическая микроангиопатия — 1 (1%), тяжелый сепсис — 27 (32%), инвазивные микозы — 15 (18%), частота острой РТПХ 2–4-й степени — 18 (25%), 3–4-й степени — 11 (15%), у 27 пациентов наблюдалась хроническая РТПХ, легкая степень — 8 (11%), средняя степень — 14 (20%), тяжелая — 5 (7%). Пятилетняя общая выживаемость различалась в зависимости от года выполненной алло-ТГСК: 2005–2014 гг. — 11%, 2015–2020 гг. — 44%, 2021–2025 гг. — 76% (p = 0,0014). Рецидивы заболевания наблюдались у 12 (14%) больных, молекулярный — 2 (2%), гематологический и экстрамедуллярный — 5 (6%), экстрамедуллярный — 5 (6%). Четыре (5%) пациента живы после развития рецидива. 68 (81%) пациентов достигли клинико-гематологической, молекулярной ремиссии и полного донорского химеризма.

Заключение. Алло-ТГСК является эффективным методом терапии у пациентов с МФ и позволяет добиться длительной ремиссии у значительной части больных.

Баракова Д.А., Иванова Н.О., Юрина А.А., Петрова Ю.И., Капранов Н.М., Боголюбова А.В.

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ ВНЕДРЕНИЯ CAR-T-КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОИЗВОДСТВЕННУЮ ПРАКТИКУ НА БАЗЕ АКАДЕМИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проведение ранней разработки и доклинических исследований клеточных лекарственных препаратов, в том числе высокотехнологичных, предшествует процессу создания производственной платформы, соответствующей стандартам Надлежащей производственной практики (GMP) ЕАЭС. Обеспечение перехода от лабораторных протоколов к валидированному GMP-производству представляет собой комплексную задачу с учетом специфики академических центров. Описан опыт разработки и внедрения фармацевтической системы качества (ФСК) для масштабирования производства анти-CD19 CAR-T-препарата Утжефра.

Цель работы. Разработка и валидация риск-ориентированной модели ФСК для перевода научных лабораторных технологий на уровень GMP-производства клеточных препаратов.

Материалы и методы. В работе был использован подход «качество через дизайн» (QbD) для изучения влияния, которое оказывают критические параметры процесса (CPP) на критические показатели качества (CQA), определяющие параметры спецификации клеточного продукта и требования к выпускающему контролю качества (QC). На основе CPP/CQA был проведен анализ рисков (RA) масштабирования и модификации этапов производства и требований к QC, что отражено в модели ФСК CAR-T-препарата Утжефра, внедренной на базе НМИЦ гематологии. Целевых показателей качества достигали с помощью инструментов ФСК в рамках риск-ориентированного подхода: определения параметров исходного сырья, стратегии входного контроля расходных материалов, реактивов и сырья, валидации процессов производства, аналитических методик и QC, внешних и внутренних аудитов. В случае отклонений разрабатывали и принимали меры в соответствии с планами корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) для устранения потенциальных несоответствий, установленных CPP и CQA.

Результаты и обсуждение. В ходе проведения доклинических и клинических исследований CAR-T-препарата Утжефра была создана и внедрена модель ФСК, регулирующая этапы производства от разработки до выпуска готового препарата. Проведенный RA до и после внедрения ФСК продемонстрировал значительное снижение вероятности критических отклонений, рассчитанных на основе CPP, а также показал воспроизводимость основных CQA на GMP-сериях CAR-T-препарата Утжефра. В рамках проекта по внедрению в клиническую практику анти-BCMA CAR-T-клеточного продукта разработанная платформа будет использована для преодоления барьеров, связанных с масштабированием лабораторных протоколов на уровень производственных мощностей в соответствии с требованиями GMP. Это позволит минимизировать риски получения готовых клеточных продуктов, не соответствующих спецификациям, обеспечивая как безопасность и эффективность терапии для пациентов, так и экономическую устойчивость процесса.

Заключение. Для перехода от ранней и доклинической разработки анти-CD19 CAR-T-терапии к GMP-производству в рамках академического учреждения потребовалось комплексное планирование и поиск новых технологических решений, оптимизация процессов и непрерывное совершенствование методов контроля и обеспечения качества. Разработанная и внедренная модель ФСК является надежным инструментом для обеспечения перехода от научной разработки к GMP-производству.

Баранов С.С., Куга П.С., Баранова И.Б., Кулагин А.Д., Яременко А.И.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ: ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

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

Введение. Основными группами пациентов, страдающих тромбоцитопенией, являются пациенты с онкологическим и гематологическим заболеваниями как на фоне течения основного заболевания, так и в период проведения терапии. Актуальным вопросом является обязательная необходимость санации хронических очагов инфекции, в том числе и одонтогенных, обеспечивающая своевременное начало терапии основного заболевания. В нередких случаях терапия основного заболевания может откладываться ввиду опасности проведения хирургической санации полости рта, сопряженной с цитопенией. В то же время хирургические вмешательства у пациентов с цитопенией сопряжены с риском постоперационных кровотечений, в некоторых случаях требующих повторного хирургического вмешательства с применением методик хирургического гемостаза, а также со снижением заживления послеоперационных дефектов, способных привести к отсрочке начала терапии.

Цель работы. Оценка частоты развития постэкстракционных луночковых кровотечений у пациентов с тромбоцитопенией и определение порогового значения уровня тромбоцитов для безопасного проведения экстракции зубов.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезней пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период 2019–2023 гг. Проанализированы 111 эпизодов экстракций зубов у 85 пациентов. 47 экстракций у 38 пациентов (от 1 до 5 экстракций) в возрасте 1,4–17 лет (медиана 6 лет), мальчики/девочки — 19/19. 64 экстракции у 47 пациентов (от 1 до 5 экстракций) в возрасте 18–85,5 года (медиана 35,4 года), мужчины/женщины — 24/23. В 105 эпизодах (94,6%) проанализированы данные лабораторных исследований до и после экстракции (47 — у детей, 58 — у взрослых). Уровень PLT до экстракции: дети — (6–852)×10⁹/л (медиана 246×10⁹/л), 18 (38,3%) экстракций при PLT ≤100×10⁹/л, 12 (25,5%) — при PLT ≤50×10⁹/л, 9 (12,1%) — при PLT ≤20×10⁹/л, в 10 эпизодах 9 детям были проведены трансфузии концентрата тромбоцитов при уровне PLT (6–34)×10⁹/л (медиана 13×10⁹/л); взрослые — (7–450)×10⁹/л (медиана 44×10⁹/л), 39 (67,4%) экстракций при PLT ≤100×10⁹/л, 32 (55,2%) — при PLT ≤20×10⁹/л, 15 (25,9%) — при PLT ≤20×10⁹/л, в 14 эпизодах 12 пациентам были проведены трансфузии концентрата тромбоцитов при уровне PLT 7–39×10⁹/л (медиана 15×10⁹/л).

Результаты и обсуждение. У 3 детей при 3 экстракциях были зафиксированы луночковые кровотечения, уровень PLT до экстракции составлял (6–17)×10⁹/л, пациентам потребовалось проведение трансфузии концентрата тромбоцитов. У взрослых пациентов при 4 экстракциях были отмечены луночковое кровотечение, уровень PLT до экстракции составлял (7–11–30–34) ×10⁹/л, трансфузии были проведены у пациентов с уровнем PLT (7–11)×10⁹/л, у пациентов с PLT (30–34)×10⁹/л умеренное кровотечение разрешилось самостоятельно, трансфузионная коррекция не проводилась.

Заключение. Уровень PLT 30×10⁹/л является безопасным для проведения экстракции зубов у детей и взрослых. У пациентов всех возрастов при PLT ≥20×10⁹/л при экстракции зубов следует рассматривать возможность применение средств локального гемостаза и ускорения заживления постэкстракционных лунок.

Баратова И.В., Немыкин В.Н., Чегодарь А.С., Минеева Д.Т., Дмитриева С.Л., Опарина Н.В., Николаев С.Э., Бодунова Н.А., Дудина Г.А.

ПЕРВИЧНАЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ Т-КЛЕТОЧНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТА НА ФОНЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛОБУЛЯРНОГО ПАННИКУЛИТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) характеризуется агрессивным течением. Комплексные хромосомные аберрации и наличие мутаций в гене *TP53* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и первичной резистентностью к химиотерапии. Развитие Т-ОЛЛ на фоне идиопатического лобулярного панникулита указывает на возможную патогенетическую связь между хроническим воспалением и злокачественной трансформацией кроветворной ткани.

Цель работы. Проанализировать клиническое значение молекулярного профиля опухоли на примере клинического случая первично-резистентного Т-ОЛЛ у пациентки молодого возраста с рецидивирующим идиопатическим лобулярным панникулитом в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование: стандартные клинико-лабораторные исследования, трепанобиопсия костного мозга с последующим иммунофенотипированием, морфоцитохимическим, стандартным цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованиями. Проанализированы данные анамнеза, включая данные многократных госпитализаций с 2018 года по поводу идиопатического лобулярного панникулита и его осложнений.

Результаты и обсуждение. Пациентка, 1992 г. р., с 2018 г. — рецидивирующие абсцессы и панникулит неуточненного генеза, многократные операции и курсы преднизолона. В 2025 г. — слабость, панцитопения, гепатоспленомегалия. По результатам трепанобиопсии костного мозга установлен диагноз Т-ОЛЛ, вариант Т-II, бластоз 74%. Терапия ОЛЛ-2016m + венетоклакс оказалась неэффективной, сохранялась бластная инфильтрация >50%, осложнение инфекциями и полиорганным воспалительным синдромом. По данным стандартного цитогенетического исследования костного мозга выявлен комплексный кариотип с рекуррентной МДС-подобной перестройкой: делецией 5q (EGR1, PDGFRB) и уникальными транслокациями t(X;1)(q21;p21), t(10;11)(p11.2;q13), а также перестройкой хромосомы 6. По результатам полноэкзомного секвенирования выявлены следующие генетические варианты: TNFRSF10B (c.1183C>T, p.Arg395Ter) — вероятно патогенный, приводит к формированию преждевременного стоп-кодона и потере функции рецептора TRAIL-сигналинга, что может быть связано с нарушениями апоптоза. PRF1 (c.1122G>A, p.Trp374Ter) — патогенный, приводит к нарушению функции перфорина и может ассоциироваться с иммунодисрегуляцией, рецидивирующими воспалительными процессами и риском гемофагоцитарного синдрома. *TP53* (c.517G>A, p.Val173Met) — патогенный вариант, определяет крайне неблагоприятный прогноз, резистентность к химиотерапии и агрессивное течение заболевания.

Заключение. В представленном клиническом наблюдении прослеживается ассоциация между рецидивирующим идиопатическим лобулярным панникулитом и развитием первично-резистентного Т-ОЛЛ у пациентки молодого возраста. Выявленные варианты в генах *TNFRSF10B, PRF1* и *TP53* в сочетании с комплексным кариотипом отражают молекулярный профиль с нарушением апоптоза, иммунодисрегуляцией и геномной нестабильностью, что обусловило агрессивное течение и резистентность к терапии.

Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

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

Введение. Протоколы терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), разработанные группой BFM (Берлин — Франкфурт — Мюнстер), позволяют достичь многолетней выживаемости у 60% пациентов. По своей интенсивности стандартные полихимиотерапевтические подходы находятся на грани переносимости организмом больного и за последние годы прогресса в химиотерапии рецидивов ОЛЛ не отмечено. Но благодаря разработке таргетных препаратов (блинатумомаб, инотузумаб озогамицин, венетоклакс) и расширению возможностей применения неларабина при рецидивах Т-ОЛЛ происходит модификация подходов в лекарственном лечении ОЛЛ у детей и подростков. Новейшие достижения молекулярно-направленной терапии ОЛЛ были интегрированы в протокол ALL-IC REL 2024, который предполагает применение таргетных препаратов и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при рецидивах ОЛЛ.

Цель работы. Представить предварительные данные по эффективности терапии рецидивов ОЛЛ у детей и подростков по протоколу ALL-IC REL 2024.

Материалы и методы. В НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2024 по 2025 г. по противорецидивному протоколу ALL-IC REL 2024 получили лечение 14 пациентов. Средний возраст составил 8,8 ± 3,6 года (от 1 до 13 лет). Пациентов мужского пола было 11 (78,6%), женского — 3 (11,4%). Рецидив В-линейного ОЛЛ был диагностирован в 11 (78,6%) случаях, Т-линейного ОЛЛ — в 2 (14,3%), у 1 больного отмечен рецидив ETP-ОЛЛ (7,1%). В соответствии с критериями протокола ALL-IC REL 2024 при костномозговых рецидивах пациенты были стратифицированы на группы стандартного, высокого, и очень высокого риска. При изолированных ЦНС-рецидивах стратификация происходила в группу ИВР-ЦНС. После завершения этапа индукции повторной ремиссии проводилась оценка ответа с обязательным исследованием минимальной остаточной (определяемой) болезни (МОБ), и редукции экстрамедуллярных проявлений ОЛЛ.

Результаты и обсуждение. У 12 (85,7%) пациентов отмечен М1-ответ по костному мозгу после индукции ремиссии, а также полный регресс экстрамедуллярных очагов. В 2 случаях (14,3%) отмечалось рефрактерное течение заболевания. МОБ-негативный статус после индукции ремиссии достигнут у 10 (71,4%) больных. Особенно следует отметить приемлемый профиль токсичности проводимого лечения и отсутствие случаев индукционной летальности. Иммунотерапия блинатумомабом в соответствии с протоколом проведена 3 пациентам с рецидивом В-ОЛЛ, у всех пациентов был зафиксирован МОБ-негативный статус после одного полного цикла. Алло-ТГСК проведена 5 (35,7%) больным, все пациенты живы и наблюдаются в ранние сроки после алло-ТГСК без признаков рецидива заболевания.

Заключение. Протокол терапии рецидивов ОЛЛ ALL-IC BFM 2024 с включением таргетных препаратов и алло-ТГСК оказался весьма эффективным, с возможностью достижения повторных полных ремиссий у 85,7% больных. В течение 1 года живы 13 (92,8%) пациентов.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С Ph-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

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

Введение. Характерной проблемой у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями (МПН) являются тромботические осложнения, из которых особое внимание привлекают тромбозы сосудов портальной системы. Вследствие тромбоза портальной системы развивается внепеченочная портальная гипертензия (ВПГ), приводящая к формированию варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка. Это, в свою очередь, обусловливает возникновение или создает угрозу кровотечений, требующих хирургического лечения.

Цель работы. Оценить эффективность хирургического лечения осложнений ВПГ у больных с МПН.

Материалы и методы. Проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения осложнений ВПГ у 52 пациентов с МПН и ВПГ, находившихся на лечении в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2012–2024 гг. Диагноз МПН был установлен до поступления в хирургический стационар, на основании критериев, изложенных в действующих клинических рекомендациях: истинная полицитемия (ИП) — у 21 (40%), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — у 8 (15%), миелофиброз (МФ) — у 19 (37%), неклассифицированное МПН (МПНн) — у 4 (8%). Всем пациентам был диагностирован «тотальный тромбоз» портальной системы давностью от 1 до 18 лет (медиана 5 лет). Данный термин подразумевает тромбоз как самой воротной вены, так и ее притоков — селезеночной и/или верхней брыжеечной вен. ПЖК в анамнезе имели место у 46 (88%) больных, из них у 28 — 1–2 эпизода, у 18 больных — 3 и более. По результатам эндоскопического исследования были получены следующие данные: в пищеводе ВРВ 3 степени обнаружены у всех пациентов. В желудке ВРВ 3 степени I типа у 7 (13%), II типа — у 17 (33%). У 28 (54%) пациентов имел место «тотальный варикоз» пищевода и желудка, характеризующийся сочетанием ВРВ I и II типа. Основным методом лечения и профилактики кровотечений из ВРВ пищевода и желудка была спленэктомия, которую выполнили всем пациентам, из них у 37 (53%) пациентов ее сочетали с гастротомией, прошиванием ВРВ.

Результаты и обсуждение. Спленэктомия характеризовалась значительными техническими трудностями и часто сопровождалась массивной кровопотерей, которая составила 2117 (150–4700) мл. В раннем послеоперационном периоде у 7 (13%) больных наблюдали тромботические осложнения, у 13 (25%) пациентов — геморрагические. В отдаленном периоде тромботические осложнения были отмечены у 5 (10%) пациентов; пищеводно-желудочные кровотечения — у 7 (12%) пациентов. Анализ выживаемости показал, что у больных с ИП и ЭТ 10-летняя выживаемость составила 100%, у пациентов с МПНн — 75%. Наиболее низкая выживаемость зарегистрирована у пациентов с МФ: 5-летняя — 80%, 10-летняя — 53% и была связана с прогрессией заболевания в бластный криз.

Заключение. Пациенты с МПН и ВПГ вследствие тотального тромбоза портальной системы — сложная для курации, но прогностически благоприятная группа при условии своевременного и высококвалифицированного лечения. Проведение спленэктомии в сочетании с гастротомией, прошиванием ВРВ пищевода и желудка сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений, однако позволяет достичь 10-летней выживаемости у 100% больных с ИП и ЭТ.

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

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Рецидив лимфомы Ходжкина (ЛХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) связан с крайне неблагоприятным прогнозом. В настоящее время не существует установленного стандарта терапии для лечения посттрансплантационных рецидивов. Инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) или терапия брентуксимаб ведотином (БВ) могут индуцировать объективный ответ (ОО), однако продолжительность эффекта обычно ограничена. Данные об эффективности и безопасности ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) для лечения рецидивов ЛХ после алло-ТГСК ограничены и до сих пор связаны с повышенным риском иммуноопосредованных осложнений.

Цель работы. Оценить эффективность различных вариантов лечения рецидива ЛХ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 33 пациентов с рецидивом ЛХ после алло-ТГСК, проходивших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. ИДЛ выполнялась у 21 (64%) пациента в виде монотерапии (n = 8), в комбинации с БВ (n = 6) или с химиотерапией (n = 7). Терапия БВ применялась у 20 (61%) пациентов в следующих режимах: монотерапия (n = 8), в комбинации с ИДЛ (n = 6) или с химиотерапией (n = 6). Терапия ИКТ была назначена 13 (39%) пациентам в виде монотерапии.

Результаты и обсуждение. Из 33 пациентов 12 (36%) умерли вследствие прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 30 месяцев трехлетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов, развивших рецидив после алло-ТГСК, составила 68%, а медиана ОВ не была достигнута. При выполнении ИДЛ наивысшая частота ОО наблюдалась в случае комбинации с БВ (ПО 40%, ЧО 40%), далее следовала комбинация с химиотерапией (ПО 33%, ЧО 0%), монотерапия ИДЛ оказалась наименее эффективным вариантом лечения (ПО 14%, ЧО 0%) (p = 0,07). Медиана продолжительности ответа составила 76 дней. При медиане наблюдения 31 месяц 12 пациентов остаются живы, но у 9 пациентов отмечалось дальнейшее прогрессирование ЛХ. Трехлетняя ОВ составила 60%. В группе БВ не наблюдалось значимых различий в эффективности лечения в зависимости от режимов назначения (p = 0,99). Частота достижения объективного ответа варьировала в промежутке от 80 до 85%. Медиана продолжительности ответа составила 199 дней. При медиане наблюдения 39 месяцев 15 из 20 пациентов живы, хотя только 1 остается в ПО. Трехлетняя ОВ составила 84%. При применении ИКТ для лечения рецидивов ЛХ после алло-ТГСК все пациенты достигли ОО (ПО 47%, ЧО 53%). В 8 случаях из 13 произошло прогрессирование заболевания. При это у 2 пациентов удалось добить ПО после возобновления ниволумаба в монорежиме, 3 пациента потребовали назначения комбинации ИКТ с БВ или химиотерапией, что позволило достичь ЧО (n = 2) и стабилизации заболевания (n = 1). У трех пациентов ЛХ продолжала прогрессировать на фоне комбинированного на основе ИКТ лечения, потребовав дальнейшей терапии. При медиане наблюдения 22 месяца, 10 из 12 пациентов остаются живы. Трехлетняя ОВ и БПВ составили 92 и 41% соответственно

Заключение. Комбинированные режимы на основе ИДЛ и БВ обеспечивают сопоставимые результаты эффективности лечения рецидивов ЛХ после алло-ТГСК, однако достигнутые ответы носят временный характер. Терапия ИКТ представляется наиболее эффективным вариантом лечения.

Бекмаханова Б.С.[1], Оспанова М.Е.[1], Абдрахманова С.А.[1], Макишева А.Т.[2], Попков Н.А.[3], Хоник Н.М.[2], Амирхан А.М.[1]

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РОСТОВЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, В ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ

[1]Научно-производственный центр трансфузиологии; [2]ТОО «Геном»; [3]IRM clinic Astana

Введение. Бесплодие остается актуальной проблемой современной медицины. Перспективным направлением терапии является применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, содержащей ростовые факторы, способствующие регенерации эндометрия и повышению вероятности наступления беременности.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность применения плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов, в стимуляции роста эндометрия у женщин с бесплодием.

Материалы и методы. В исследование были включены 52 женщины с диагностированным бесплодием и нарушением роста эндометрия. В дальнейшем 4 пациентки были исключены из-за медицинских противопоказаний, в результате чего итоговая выборка составила 48 участниц. Заготовка аутологичной ПОРФТ проводилась на базе Научно-производственного центра трансфузиологии в отделении клеточных технологий. Далее полученный ПОРФТ распределяется по флаконам объемом 2,0 мл и передается в клинику. На базе клиники, проводящей ЭКО, проводился набор пациенток в соответствии с критериями включения. Проводилось комплексное обследование: осмотр врача, сбор анамнеза, лабораторный анализ крови, гистероскопия и ультразвуковое исследование матки (УЗИ). Толщину эндометрия измеряли в его самой толстой части по продольной оси матки и записывали среднее значение двух разных измерений. На 8–10-е сутки менструального цикла в полость матки с помощью внутриматочного катетера вводили ПОРФТ. Толщина и структура эндометрия оценивались каждые 48 часов. В зависимости от результатов инфузию плазмы повторяли. Среднее количество инфузий ПОРФТ составил 5 доз на один клинический случай.

Результаты и обсуждение. Всем пациенткам до лечения с ПОРФТ были выполнены процедуры вспомогательных репродуктивных технологий. Анализ показал, что пациентки в анамнезе имели от 1 до 6 неудачных попыток ЭКО, среднее количество переноса на одну пациентку составило 2. После проведения терапии ПОРФТ беременность наступила у 26 пациенток (54,1%). Из них 15 женщин (57,6%) успешно родили, у 7 (27%) беременность прервалась, а 4 (15,4%) пациентки в настоящее время беременны. Остальные 22 женщины (45,8%) продолжают лечение. После проведения ПОРФТ у 8 из 12 (66,7%) пациенток с первичным бесплодием отмечено увеличение толщины эндометрия в среднем на 1,7 мм. Среди пациенток со вторичным бесплодием увеличение толщины эндометрия зафиксировано у 25 из 36 (69,4%) женщин, в среднем на 1,0 мм. Проведение ПОРФТ сопровождалось улучшением показателей толщины эндометрия. Клиническая беременность определялась по наличию сердцебиения плода при трансвагинальном УЗИ через 5–6 недель после переноса эмбриона.

Заключение. Исследование показало, что применение ПОРФТ способствует увеличению толщины эндометрия у пациенток с бесплодием. В общем у 68,7% пациенток отмечается увеличение толщины эндометрия после применения ПОРФТ. Несмотря на полученные положительные результаты, ограниченный объем выборки требует проведения дальнейших клинических исследований для более точной оценки эффективности метода. Следует подчеркнуть, что использование ПОРФТ является безопасным, так как процедура основана на применении аутологичного материала.

Белал Р.Ф., Кудинова Е.В., Воронова И.В.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕПРЯМОГО АНТИГЛОБУЛИНОВОГО ТЕСТА, ПРОВОДИМОГО ПАЦИЕНТАМ САМАРСКИХ КЛИНИК В ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ГБУЗ «СОКСПК» В 2023–2025 ГОДЫ

ГБУЗ «СОКСПК»

Введение. Терапия эритроцитсодержащими компонентами донорской крови актуальна и востребована во многих специальностях, наиболее часто в гематологии, родовспоможении, травматологии, терапии, онкологии. Для обеспечения безопасности трансфузий одним из важнейших компонентов являются иммуногематологические исследования антигенов эритроцитов доноров и реципиентов и антител к ним. Учитывая многолетний опыт работы Зональной лаборатории иммунологического типирования тканей ГБУЗ «СОКСПК», нами разработаны алгоритмы лабораторной помощи при выборе оптимального донора для трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови.

Цель работы. Анализ результатов иммуногематологических исследований при различных алгоритмах обследования потенциальных реципиентов эритроцитсодержащих компонентов донорской крови.

Материалы и методы. За период 2023–2025 гг. исследовали 4180 образцов крови пациентов. Исследования (определение групповой по системе AB0 и резус-принадлежности, фенотипирование по системе резус и Келл, выявление и идентификация антиэритроцитарных антител в непрямом антиглобулиновом тесте, типирование антигенов эритроцитов по системам MNS, Duffy, Kidd, Lewis, P, выполнены с помощью гелевой технологии реагентов «Bio-Rad laboratories», «Across Dia Pro», «Эритротест».

Результаты и обсуждение. Непрямой антиглобулиновый тест проводился как плановое исследование и в рамках комплекса при индивидуальном подборе. У 506 (12%) больных были выявлены антиэритроцитарные антитела, в 334 случаях антитела были идентифицированы. Из них в рамках резус-фенотипа (к антигенам DCcEe) 94,7%, к антигенам CcEe — 40%. Особо значимы эти цифры, учитывая, что данные резус-фенотипа донора указаны на этикетках гемаконов. Применение комплексного исследования групповой по системе AB0, резус-принадлежности, типирование антигенов эритроцитов системы резус (CcEe), антигенов Кк, скрининг антиэритроцитарных антител в непрямом антиглобулиновом тесте с 3 и 4 видами стандартных эритроцитов всем реципиентам позволило избежать ошибок в выборе донора и предотвратить иммунизацию пациентов антигенами эритроцитов в рамках системы резус. Исключение из алгоритма иммуногематологического обследования потенциального реципиента фенотипирования по антигенам системы резус и/или скрининга антиэритроцитарных антител в непрямом антиглобулиновом тесте приводит к возникновению химеризма, иммунизации, осложнениям при трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Для принятия решения о выборе донора эритроцитов необходимо определить у реципиента: группу крови по системе AB0, резус-принадлежность, антигены системы резус (CcEe), антиген Келл (K), скрининг антиэритроцитарных антител.

Заключение. При терапии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови потенциальному реципиенту необходимо проводить комплексное иммуногематологическое обследование, выбирать идентичного донора по антигенам, которые входят в алгоритм обследования донора и реципиента, и проводить скрининг антиэритроцитарных антител перед каждой трансфузией эритроцитсодержащих компонентов донорской крови.

Таблица 1. Частота встречаемости антител к антигенам системы резус у пациентов стационаров г. Самары, чьи пробы были доставлены в ЛИТТ ГБУЗ «СОКСПК» для индивидуального подбора эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в 2023–2024 гг.

Всего подборов донор-реципиент	Положительный скрининг антител	Установленная специфичность к антигенам системы Rh	Анти-D	Анти-E	Анти-C	Анти-c	Анти-D+C	Анти-D+E	Анти-E+C
1937	554	146	84	22	11	11	13	2	3
	28.6%	26.3%	57.5%	15%	7.5%	7.5%	8.9%	1,4%	2,0%

Таблица 2. Структура специфичностей антиэритроцитарных антител, выявленных в 2021–2024 гг. лабораторией иммунологического типирования тканей ГБУЗ «СОКСПК» при обследовании пациентов стационаров Самары и Самарской области

Положительный скрининг анти-эритроцитарных антител	Анти-D	D+E	C	D+C	E	M	N	Jka	Jk b	K	S	s	Fya	Fyb	Специфичность не установлена
1284	479	23	69	59	82	27	6	23	12	30	35	6	7	12	90
	50,6%	2,6%	7,8%	5,6%	8,4%	2,6%	0,65%	2,6%	1,3%	2,6%	3,9%	0,65%		1,3%	9.4%
	643 (75 %)														

Белоусов К.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Харасова З.М.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИЗАТУКСИМАБОМ РЕФРАКТЕРНЫХ/РЕЦИДИВНЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

Введение. Пациенты с множественной миеломой (ММ), имеющие «двойную рефрактерность» к бортезомибу и леналидомиду, представляют серьезную клиническую проблему в связи с большим количеством курсов предшествующей терапии, накопленной миелотоксичностью, наличием декомпенсированных сопутствующих заболеваний.

Цель работы. Оценить эффективность триплета: изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон (Isa-Pd) при лечении пациентов с рефрактерной ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Нами исследовано 15 пациентов с рефрактерной ММ, из них 7 мужчин и 8 женщин, медиана возраста составила 62 года (от 41 до 72 лет). У 4 (26,7%) пациентов была 1-я стадия болезни по шкале ISS, у 5 (33,3%) — 2-я стадия, у 3 (20,0%) — 3-я стадия. Цитогенетической исследование костного мозга проведено 6 (40,0%) пациентам, из них у 2 (13,3%) выявлены аномалии высокого риска (del17p и amp1q21; t4:14), у остальных 4 пациентов цитогенетических аномалий не обнаружено. 7 (46,7%) пациентов на момент начала терапии изатуксимабом имели костные плазмоцитомы (таз, позвонки, теменная и бедренная кости). Статус по шкале ECOG 1 был у 4 (33,3%) пациентов, ECOG2 — у 11 (53,3%) пациентов. 3 (20,0%) пациента с рецидивом ММ получали схему Isa-Pd во второй линии терапии, после VCD с последующей высокодозной химиотерапией и аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток, поддержкой леналидомидом. 7 (46,7%) пациентам схема Isa-Pd проводилась в качестве терапии 3-й линии, 2 (13,3%) — в 4-й линии и 3 (20,0%) пациентам — в пятой линии терапии.

Результаты и обсуждение. Медиана общей выживаемости 15 пациентов с рефрактерной/рецидивной ММ на терапии Isa-Pd не достигнута за период наблюдения 14 месяцев. Полный ответ получен у 2 (13,3%) пациентов, очень хороший частичный ответ достигли тоже 2 (13,3%) пациента, частичный ответ зарегистрирован у 1 (6,6%). Таким образом объективный ответ достигли 5 (33,3%) пациентов. В группе больных с наличием костных плазмоцитом (n = 7) общий ответ достигли 3 (20%) пациента. Стабилизация опухоли зарегистрирована у 7 (46,7%), прогрессия — у 3 (20,0%).

Заключение. Схема Isa-Pd характеризуется хорошей переносимостью, проявляется гематологической

токсичностью 1–2-й степени, не требующей отмены препарата. Триплет Isa-Pd обладает благоприятным профилем токсичности, проявился гематологической токсичностью 1–2-й степени, не требующей отмены препарата, эффективен на ранних линиях терапии и является одним из вариантов в преодолении «двойной рефрактерности».

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ХОЛОДОВЫХ АНТИТЕЛ

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

Введение. Холодовые антитела являются IgM антителами и связываются с антигенами на поверхности эритроцитов при низких температурах, тогда как тепловые IgG антитела реагируют при 37 °C. Согласно литературным данным титр холодовых аутоантител 1:64 и выше имеют клиническое значение. Чаще всего специфичность холодовых антител представлена анти-I, -M, -P1 антителами и реже антителами другой специфичности. Особенностью антигенов I и i является то, что на эритроцитах новорожденных присутствует только антиген i, в то время как антиген I преобладает у лиц старше 18 месяцев. Следовательно, в большинстве случаев анти-I антитела более патогенны, чем анти-i антитела.

Цель работы. Описать случай из практики и изучить активность и специфичность аллоиммунных антител.

Материалы и методы. В лаборатории трансфузиологического отделения ГКБ имени М.П. Кончаловского иммуногематологическими методами исследовали пробы крови доноров и пациентов. Тестирование проводили автоматизированным методом с использованием технологии Bio-Rad (США, Швейцария) на анализаторе IH-1000 и мануальным методом с использованием реагентов Across (Турция), интерпретировали результаты реакции по активности агглютинации эритроцитов от (-) до (4+).

Результаты и обсуждение. При иммуногематологическом исследовании групповой принадлежности по системе АВО образца крови пациентки Г., 66 лет, с диагнозом доброкачественное образование мягких тканей грудной клетки, было выявлено несоответствие прямой и обратной реакции, наличие антигена А и агглютинация плазмы с эритроцитами А1 и В, группу крови определили как А. Скрининг антител был отрицательный в НАГТ и положительный в нейтральном геле. При идентификации антител в нейтральном геле при комнатной температуре наблюдали положительную реакцию со всеми стандартными эритроцитами и отрицательный аутоконтроль, что соответствовало выявлению холодовых аллоиммунных IgM антител. Также на наличие холодовых антител указывала положительная реакция взаимодействия стандартных эритроцитов А1 и плазмы пациентки. Учитывая тот факт, что на эритроцитах новорожденных отсутствует антиген I, совместили в нейтральном геле при температуре 4 °C плазму пациентки с эритроцитами ребенка, идентичными по групповой, резус и фенотип принадлежности, получен отрицательный результат. Наличие антигена I на эритроцитах большинства взрослых, а следовательно, на эритроцитах стандартной панели и отрицательный результат совместимости с кровью новорожденного указывали на наличие холодовых анти-I IgM антител, титр антител при температуре 4 °C составил 1:16.

Заключение. Приведенный пример демонстрирует выявление стандартными эритроцитами А1 нерегулярных холодовых анти-I IgM антител, определяемых как анти-А, но таковыми не являющихся. Проведение исследований в нейтральном геле и совмещение с эритроцитами новорожденного позволило подтвердить специфичность. Аллоиммунные холодовые анти-I антитела иногда являются причиной ложных или противоречивых результатов при определении группы крови по системе АВО, что требует обязательного применения альтернативных методов. Кроме того, аллоиммунные холодовые IgM антитела могут вызывать осложнения при проведении трансфузионной терапии ЭСК в процессе оперативных вмешательств с гипотермией.

Бессмертный Д.К.[1], Исинова Г.А.[1], Маслякова У.В.[1], Гутиев А.М.[1], Архипов С.В.[1], Шишканов Д.В.[1], Дроков М.Ю.[1], Гапонова Т.В.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РАЗРАБОТКА ЕДИНОГО РЕЕСТРА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, КЛИНИЧЕСКИХ АПРОБАЦИЙ И ПРОГРАММ РАННЕГО ДОСТУПА В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ НА ПЛАТФОРМЕ 1С: ПРЕДПРИЯТИЯ

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

Введение. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России является активным участником клинических исследований (КИ), клинических апробации (КА), программ раннего доступа (ПРД), проводит научно-практические клинические исследования, инициированные исследователем (НПКИИИ). С целью организации унифицированного учета и оценки затрат необходима прослеживаемость до пациентов. Отсутствие единого реестра исследований также приводит к дублированию данных в разных подразделениях, а также сложностям в мониторинге статусов КИ, динамики включения, оценке затрат на участников.

Цель работы. Демонстрация возможностей учета КИ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. С целью стандартизированного учета КИ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был сформирован единый реестр исследований, проводимых с 2022 по 2025 г., с использованием платформы 1С: Предприятие. Источником информации послужили данные опросов сотрудников, данные ПЭО, данные базы ГЛРС Минздрава России. В реестр включены структурированные параметры, отражающие как общие характеристики исследования (название, краткое название, спонсор, текущий статус, даты начала и окончания), так и элементы дизайна.

Результаты и обсуждение. Финализация данных в системе позволит на первом этапе идентифицировать завершенные исследования и сформировать отчеты по ним и их эффективности.

Заключение. Последующий сбор персонализированных отчетов вместе с интеграцией в МИС позволит отслеживать затраты в полуавтоматическом режиме.

Бессмертный Д.К.[1], Старченко С.Э.[1], Рисинская Н.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Суримова В.А.[1], Куликов С.М.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Кашлакова А.И.[1], Лукьянова И.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Судариков А.Б.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

АССОЦИАЦИЯ КОПИЙНО-НЕЙТРАЛЬНОЙ ПОТЕРИ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ УЧАСТКА ДЛИННОГО ПЛЕЧА 12-й ХРОМОСОМЫ С БОЛЕЕ НИЗКОЙ ЧАСТОТОЙ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Классификация Европейской сети по изучению лейкозов ELN-2017, которая используется в протоколе ОМЛ-21, выделяет три прогностические категории пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) на основании цитогенетических и молекулярных характеристик. У пациентов промежуточного риска отмечается выраженная вариабельность терапевтического ответа, что определяет необходимость

поиска дополнительных молекулярных предикторов. Одним из перспективных направлений является исследование копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cn-LOH), которая может отражать геномную нестабильность и может быть ассоциирована с ответом на лечение.

Цель работы. Оценка связи копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cn-LOH) участка длинного плеча 12-й хромосомы с клиническими исходами терапии у пациентов с ОМЛ промежуточного цитогенетического риска.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациента с ОМЛ, получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2017–2024 гг. Медиана возраста составила 41 год (19–62); мужчин — 11, женщин — 23. Все пациенты отнесены к промежуточной группе риска по классификации ELN-2017. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили на образцах ДНК костного мозга, полученных в дебюте заболевания с использованием платформы CytoScan™ HT-CMA (Thermo Fisher Scientific). Первичная обработка данных выполнена в Chromosome Analysis Suite 4.5.0.34, статистический анализ — с применением Python 3.12.4 и SAS 9.4. Оценку ассоциаций с клиническими исходами проводили, используя точный критерий Фишера с поправкой на множественные сравнения ($p < 0,01$).

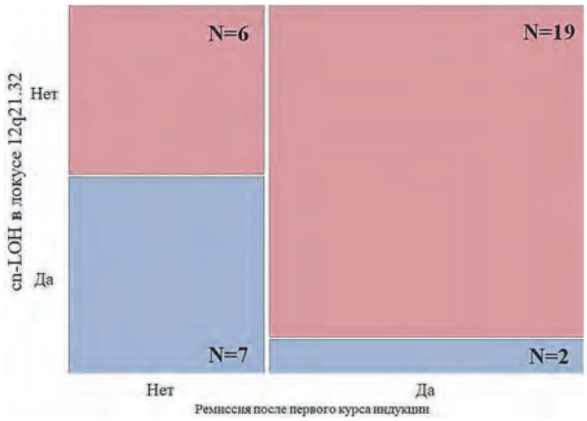


Рис. 1. Ассоциация cn-LOH в 12q21.32 с достижением ремиссии после первого курса индукции

Результаты и обсуждение. Обнаружены клинически значимые аберрации в области длинного плеча 12-й хромосомы (12q21.32–q21.33), включающей ген *KITLG*, кодирующий лиганд рецептора KIT, и псевдоген *LOC1105369885*. Потеря гетерозиготности данного региона обнаружена у 9 из 34 пациентов (26,5%). Совместный анализ близрасположенных участков chr12:88492793–88580851 и chr12:88580536–88600599 (сборка GRCh38) показал, что наличие cn-LOH достоверно ассоциировано с более низкой вероятностью достижения полной ремиссии (рис. 1, ОШ = 0,09; 95% ДИ = 0,01–0,56; p = 0,01). При этом значимой связи с общей выживаемостью не установлено (рис. 2, p = 0,1).

Заключение. Наличие cn-LOH в геномном интервале 12q21.32–q21.33, содержащем гены *KITLG* и *LOC1105369885*, коррелирует с низкой частотой достижения полной ремиссии у пациентов с ОМЛ. Полученные данные указывают на потенциальную прогностическую значимость этого региона как маркера резистентности к терапии и подчеркивают необходимость дальнейшего исследования его биологической роли в патогенезе заболевания.

Исследование выполнено при поддержке Национального гематологического общества (Москва).

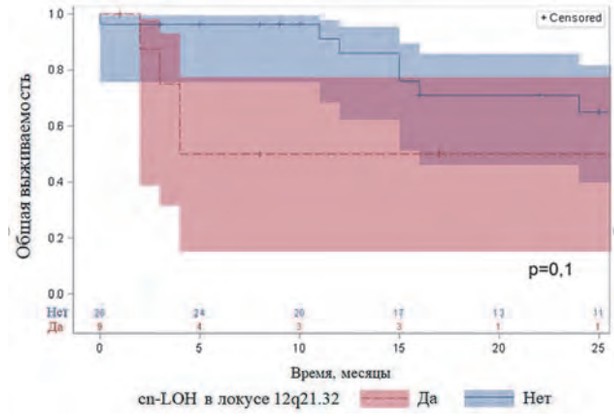


Рис. 2. Кривые общей выживаемости больных ОМЛ в зависимости от наличия cn-LOH в локусе 12q21.32

Биджиева М.Б., Дудина Г.А., Матвеева Е.А., Немыкин В.Н., Темлякова Ю.Р., Ефимович Д.М.

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И АГРЕССИВНЫМИ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ

ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Введение. Широкое применение современной антиретровирусной терапии (АРТ) значительно увеличило продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако риск развития лимфопролиферативных заболеваний в этой популяции остается существенно повышенным. Злокачественные новообразования, согласно данным ВОЗ (2024 г.), диагностируются у 9% людей, живущих с ВИЧ, и являются ведущей причиной смертности. Особую проблему представляют агрессивные В-клеточные лимфомы, включая диффузную В-крупноклеточную (ДВККЛ) и плазмобластную лимфому (ПЛ), а также рецидивирующие/рефрактерные формы. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рассматривается как стандартный метод консолидации ремиссии, но ее применение у ВИЧ-позитивных пациентов требует оценки в условиях сопутствующей иммуносупрессии.

Цель работы. Проспективный анализ эффективности и безопасности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве консолидирующей терапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированными агрессивными В-клеточными лимфомами.

Материалы и методы. С января 2024 г. на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» проводится проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности ауто-ТГСК у ВИЧ-позитивных пациентов с агрессивными/рецидивирующими В-клеточными лимфомами. В промежуточный анализ включены 10 пациентов (медиана возраста 43 года, диапазон 39–59 лет). Распределение по нозологиям: ДВККЛ в 1-й полной ремиссии (ПР) — 3; ПЛ в 1-й ПР — 2; рефрактерная лимфома Ходжкина — 3; ПЛ во 2-й ПР — 1; ПЛ в частичной ремиссии (ЧР) — 1. Ключевые критерии включения: неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ (<50 коп./мл) и уровень $CD4^+$ >100 кл./мкл. Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) проводили по протоколу HD-Cy/Ara-C + филграстим (G-CSF). Кондиционирование — режим BeEAM (бендамустин, этапирид, цитарабин, мелфалан). Выполнен комплексный инфекционный скрининг (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, токсоплазмоз, вирусные гепатиты, туберкулез) и анализ межлекарственных взаимодействий АРТ с химиотерапией; у 40% пациентов АРТ была скорректирована.

Результаты и обсуждение. Среднее количество собранных $CD34^+$ клеток составило $4,4\times10^6$/кг ($(2,09–7,97)\times10^6$/кг). Медиана времени до нейтрофильного восстановления (>$0,5\times10^9$/л) — 11 дней (9–12). При медиане наблюдения 4,5 месяца (3–6) ранняя трансплантационная летальность составила 10% (1/10; септический шок). Из 9 пациентов, переживших ранний посттрансплантационный период, полная ремиссия сохранялась у 8 (88,9%); зафиксировано одно прогрессирование ПЛ у пациента, трансплантированного в ЧР. Инфекционные осложнения включали фебрильную нейтропению (n = 3), сепсис (n = 1), мукозит I–III ст. (n = 3), энтероколит (n = 2), реактивацию ЦМВ (n = 1). Реактивации ВИЧ-инфекции или других оппортунистических инфекций не отмечено. Значимого снижения уровня $CD4^+$ лимфоцитов после ТГСК не наблюдалось.

Заключение. Промежуточные результаты демонстрируют, что эффективность и безопасность ауто-ТГСК у ВИЧ-позитивных пациентов сопоставимы с таковыми в общей популяции при условии тщательного предтрансплантационного скрининга, достижения полной ремиссии лимфомы и оптимизации АРТ.

Биджиева М.Б., Дудина Г.А., Чегодарь А.С., Литвиненко М.С., Матвеева Е.А., Оганнисян А.А., Темлякова Ю.Р., Немыкин В.Н., Ефимович Д.М.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА R-ОЛЛ-2016m С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТА С ГИПОТРИПЛОИДНЫМ CD20-ПОЗИТИВНЫМ В-КЛЕТОЧНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1-го ТИПА И МУТАЦИЕЙ *TP53*

ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Введение. Гипотриплоидный вариант острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) характеризуется низкой химиочувствительностью и неблагоприятным прогнозом. Сочетание данного цитогенетического нарушения с нейрофиброматозом 1-го типа (NF1) и мутацией гена *TP53* создает уникальную модель кумулятивного высокого риска, где конституциональная активация пути RAS/MAPK (при *NF1*) и дисфункция апоптоза (при мутации *TP53*) потенцируют терапевтическую резистентность. Несмотря на то что включение ритуксимаба в протоколы индукции позволило повысить частоту достижения полной и MRD-негативной ремиссии, оптимальная стратегия консолидации, в частности проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии, для таких пациентов остается предметом дискуссий.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность протокола R-ОЛЛ-2016m с последующей алло-ТГСК у пациента с гипотриплоидным CD20-позитивным В-ОЛЛ, ассоциированным с *NF1* и мутацией *TP53*.

Материалы и методы. Пациент мужского пола, 20 лет, с верифицированным диагнозом нейрофиброматоза 1-го типа (*NF1*). Дебют заболевания характеризовался синдромом интоксикации, цитопенией (анемия, тромбоцитопения) и бластемией (19%). По данным компьютерной томографии — генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия. В миелограмме 87,2% бластных клеток. Иммунофенотипирование костного мозга и биоптата лимфатического узла подтвердило диагноз CD20-позитивного В-ОЛЛ (вариант BII по EGIL) [1, 2]. Цитогенетический анализ и FISH выявили гипотриплоидный клон (кариотип 55, XY). По результатам высокопроизводительного секвенирования таргетной панели (111 генов) обнаружены патогенные варианты: в гене *NF1* в гетерозиготной форме (AF = 74%); в гене *TP53* (NM_000546.6)-chr17:7674885C>T (c.646G>A, p.Val216Met, rs730882025) в гетерозиготной форме. Нейролейкемия была исключена. МРТ головного мозга показала изменения, типичные для *NF1*. Проведена индукционная терапия по протоколу R-ОЛЛ-2016m. На 7-й день предфазы не достигнута ремиссия (бластоз костного мозга 85,6%), к 70-му дню II фазы — молекулярная ремиссия (MRD-негативный статус). После двух блоков консолидации выполнена аллогенная ТГСК от HLA-идентичного неродственного донора на фоне миелоаблативного кондиционирования (флударабин/тиотепа/треосульфан). Зафиксировано успешное приживление: нейтрофилы (>0,5×10^9/л) — на +12 день, тромбоциты (>20×10^9/л) — на +15 день.

Результаты и обсуждение. Мутация *NF1* и соматическая мутация *TP53* создают прогностически неблагоприятный фон, обусловливая риск раннего рецидива и первичной химиорезистентности. Представленный случай демонстрирует возможность достижения глубокой молекулярной ремиссии с помощью добавления анти-CD20. Ключевым элементом, направленным на улучшение прогноза, является алло-ТГСК в первой ремиссии.

Заключение. Применение протокола R-ОЛЛ-2016m с последующей алло-ТГСК демонстрирует эффективность в достижении и консолидации ремиссии у пациента с гипотриплоидным CD20-позитивным В-ОЛЛ с нейрофиброматозом 1-го типа и мутацией *TP53*.

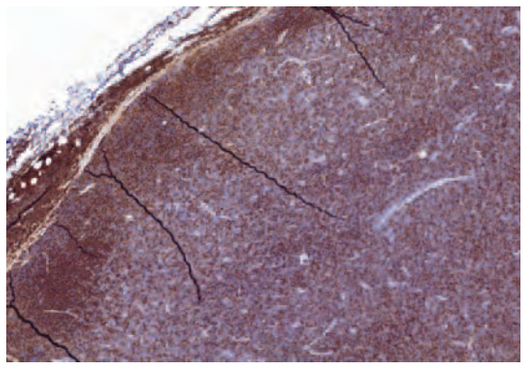


Рис. 1. Биоптат лимфатического узла, экспрессия CD20$^+$

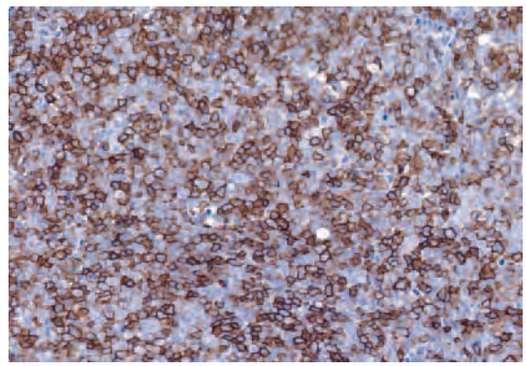


Рис. 2. Трепанобиоптат костного мозга, экспрессия CD20$^+$

Блажко А.А.[1], Шахматов И.И.[1], Момот А.П.[2], Мамаев А.Н.[2], Лисина С.В.[1]

ПРОЯВЛЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Система гемостаза может отвечать на сверхсильные воздействия реакциями дистресса, включающих в себя смещение обычного гемостатического равновесия с сторону тромбообразования, с нарастанием соответствующих маркеров состояния так называемой «тромботической готовности».

Цель работы. Определение направленности нарушений в системе гемостаза при высокоинтенсивной физической нагрузке разной продолжительности в эксперименте.

Материалы и методы. В работе были использованы крысы линии Вистар в количестве 60 особей, которые были разделены на контрольную группу (n = 20) и две экспериментальные (n = 40). Животные экспериментальных групп выполняли физические тренировки в виде навязанной ходьбы в колесе на протяжении 4-х часов — в первой экспериментальной группе и 8 часов — во второй. По завершении тренировки крысам проводилось исследование микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии. Для определения признаков состояния тромботической готовности определяли значения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активность антитромбина (АТ), а также время спонтанного эуглобулинового фибринолиза (СЭФ).

Результаты и обсуждение. У животных после четырех часов физической тренировки отмечалось снижение амплитуды колебаний вазомоторных волн на 34 % (p = 0,032). Кроме того, определялось увеличение агрегационной функции тромбоцитов на 26 % (p < 0,001) и повышение концентрации РФМК на 45 % (p = 0,003) наряду с повышением активности АТ на 15 % (p = 0,026) — по сравнению с полученными показателями в контрольной группе. Время СЭФ в этом случае не отличалось от контрольных значений (p = 0,075). После 8 часов навязанного бега у экспериментальных животных нарастало ухудшение притока крови к зоне микроциркуляции, что проявлялось дальнейшим снижением амплитуды колебаний вазомоторных волн на 60 % (p < 0,001), уменьшением амплитуды колебаний эндотелиальных волн на 46 % (p < 0,001) и повышением амплитуды дыхательных волн на 28 % (p = 0,007) по сравнении с контролем. 8-часовое воздействие приводило к дальнейшему увеличению агрегационной функции тромбоцитов на 41 % (p < 0,001), увеличению концентрации РФМК на 156 % (p < 0,001), снижению активности АТ на 23 % (p < 0,001) и пролонгированию СЭФ на 39 % (p < 0,001).

Заключение. Активная физическая нагрузка в течение 4-х часов способствует ишемии микроциркуляторного русла, активации

тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза на фоне повышения активности антитромбина, что может отражать возникающие компенсаторные реакции. 8-часовая физическая нагрузка в приведенных экспериментах приводит к усугублению сосудистой ишемии, застойным явлениям, дальнейшей активации свертывания крови на фоне снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы крови.

Большаков В.А.[1], Денисова Е.В.[2], Сидорова Ю.В.[1], Бидерман Б.В.[1], Дробинина А.П.[1], Лукьянова И.А.[1], Гилязитдинова Е.А.[1], Меликян А.Л.[1], Судариков А.Б.[1]

ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ ГЕНА *KIT* ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ И СИСТЕМНОМ МАСТОЦИТОЗЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России

Введение. Ген *KIT* кодирует трансмембранный рецепторный тирозинкиназный белок, активация которого происходит при связывании с фактором стволовых клеток (SCF). Это запускает внутриклеточные сигнальные каскады, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. При онкогематологических заболеваниях чаще всего встречаются активирующие мутации в гене *KIT*, приводящие к конститутивной (лиганд-независимой) активации рецептора. Наиболее распространенной из них является мутация p.D816V, особенно характерная для системного мастоцитоза (СМ). Также мутации данного гена характерны для острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), наиболее часто встречаясь при CBF-лейкозах (30–40% случаев).

Цель работы. Определить спектр мутаций гена *KIT* у пациентов с ОМЛ с t(8;21) и inv16 и СМ.

Материалы и методы. В исследование включены первичные образцы крови и костного мозга пациентов, проходивших диагностику или лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2021 по 2024 г. В исследовании участвовали 24 пациента с ОМЛ с t(8;21) и inv16 и 43 пациента с СМ. Мутации гена *KIT* определялись методами высокопроизводительного секвенирования (ВПС) и аллель-специфичной ПЦР. Секвенирование проводилось на приборе MiSeq (Illumina) с глубиной от ×2000, обогащение было амплификационным.

Результаты и обсуждение. У 7 пациентов ОМЛ были обнаружены мутации гена *KIT*, что составило 29% от общего числа исследованных пациентов. У одного пациента было выявлено три мутации. У трех пациентов были выявлены известные активирующие мутации p.D816V и p.N822K. Еще у трех выявлены инсерции и делеции, не приводившие к сдвигу рамки считывания, в области кодонов 418–420. Согласно литературным данным, делеции в этом регионе приводят к активации лиганд-независимой активации белка *KIT*. Одна точечная замена — F522C — встречается при СМ у взрослых, а также описана при семейных случаях мастоцитоза. Вероятно, у больного с ОМЛ был СМ. Оставшиеся две мутации имеют неясное клиническое значение: индел p.K558delinsSPRE и тандемная дупликация c.1708_1709insACATAGACCCAACACAACTTCCTTATGATC. Среди пациентов с СМ метод ВПС выявил мутации гена *KIT* у 14 пациентов (31%). Почти все они были точечной заменой p.D816V. У двух пациентов были две отличающиеся мутации: p.D816Y с аллельной нагрузкой 27,8% и инсерция p.Y503_F504insAY с аллельной нагрузкой 1,72%. Обе мутации известны при СМ. Примечательно, что у двух пациентов с этими мутациями в дальнейшем развился тучноклеточный лейкоз. Все пациенты также были проверены с помощью аллель-специфичной ПЦР на мутацию p.D816V, и она была обнаружена у 33 из 43 пациентов. У всех пациентов, у которых мутация не была выявлена методом ВПС, аллельная нагрузка составляла менее 1%. Вероятнее всего, это связано с низким содержанием опухолевых клеток в образцах. Таким образом, без предварительной селекции клеток метод ВПС при глубине секвенирования ×2000 не обладает достаточной чувствительностью для надежного выявления мутаций гена *KIT* при СМ.

Заключение. При ОМЛ определение мутаций гена *KIT* методом ВПС может иметь диагностическое значение. Для диагностики СМ оптимальным подходом является аллель-специфичная ПЦР на мутацию p.D816V.

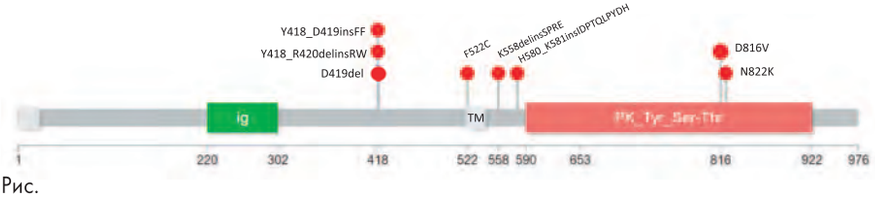


Рис.

Большаков И.В., Никулина Е.Е., Рыбкина Е.Б., Сидорова Ю.В., Судариков А.Б.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является одним из наиболее тяжелых осложнений лимфопролиферативных заболеваний, существенно влияющим на прогноз и тактику лечения. Стандартные методы диагностики данного осложнения, такие как цитологическое исследование спинномозговой жидкости (ликвора), часто демонстрируют низкую чувствительность, особенно при минимальном поражении ЦНС. В связи с этим актуальным становится применение высокочувствительных методов исследования ликвора — иммунофенотипирования (ИФТ) и молекулярно-генетических исследований, в частности определения В-клеточной клональности методом фрагментного анализа и исследований на основе ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

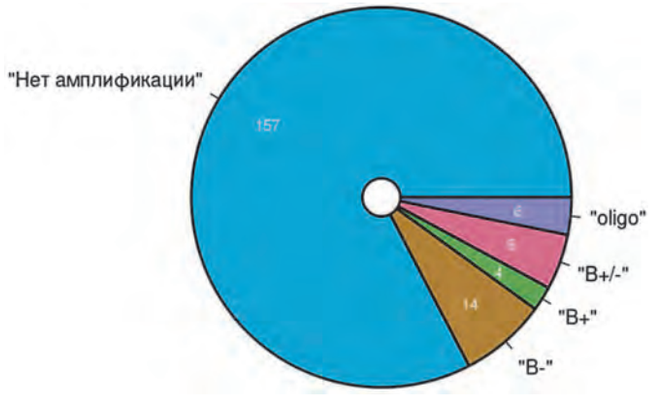


Рис. 1. Результаты исследований В-клеточной клональности (n = 190) с использованием ДНК из ликвора за 2024 г.

Цель работы. Оценить диагностическую значимость молекулярно-генетических методов исследования ликвора при лимфопролиферативных заболеваниях.

Материалы и методы. Были проанализированы образцы ликвора, поступившие в лабораторию молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2024 г. В-клеточная клональность оценивалась по реаранжировкам генов *IGHV* с использованием мультиплексной системы праймеров BIOMED-2 и последующим фрагментным анализом продуктов ПЦР. Определение мутации p.L265P в гене *MYD88* проводили методом ПЦР-РВ.

Результаты и обсуждение. Было выполнено 190 исследований В-клеточной клональности в образцах ликвора. В подавляющем большинстве случаев (157 образцов, 82,6%) амплификация целевых

участков генов *IGHV* отсутствовала, что указывает на низкую эффективность реакции ПЦР в условиях малого количества клеток (рис. 1). Для дальнейшего изучения диагностической ценности метода была проанализирована группа образцов (n = 22) с подтвержденной опухолевой популяцией методом ИФТ (рис. 2). Положительный результат В-клеточной клональности был выявлен лишь в 4-х случаях (18,2%), что подчеркивает низкую чувствительность метода при исследовании малоклеточных образцов. Проведено 133 исследования мутации p.L265P в гене *MYD88* методом ПЦР-РВ. Отсутствие амплификации наблюдалось лишь в 40 образцах (30%), в остальных случаях были выявлены продукты реакции с таргетным геном (рис. 3). Более высокий процент информативных результатов по сравнению с анализом В-клеточной клональности может быть обусловлен использованием в ПЦР-РВ специфических праймеров и зондов, которые связываются с ДНК только в случае наличия искомой последовательности, что повышает чувствительность и специфичность. Для определения В-клеточной клональности используются праймеры, комплементарные константным районам всех IGHV генов, и одновременно амплифицируются V-D-J области всех В-лимфоцитов. Интерпретация результатов определения клональности в малоклеточных образцах затруднена, так как даже при отсутствии опухоли полноценная поликлональная картина определяется крайне редко.

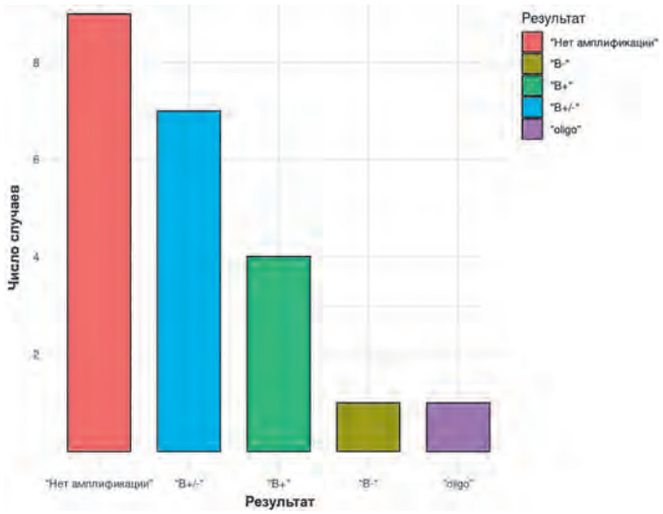


Рис. 2. Результаты исследования В-клеточной клональности в ликворе в группе пациентов с выявленной популяцией опухолевых В-лимфоцитов по данным ИФТ (n = 22). По вертикали — число случаев, по горизонтали — тип результата

Заключение. Проведенный анализ позволяет сделать вывод об ограниченной диагностической ценности метода определения В-клеточной клональности для выявления опухолевых лимфоцитов в ликворе. При подозрении на лимфомное поражение ЦНС иммунофенотипирование ликвора и исследования на основе ПЦР в реальном времени должны рассматриваться как наиболее эффективные диагностические методы.

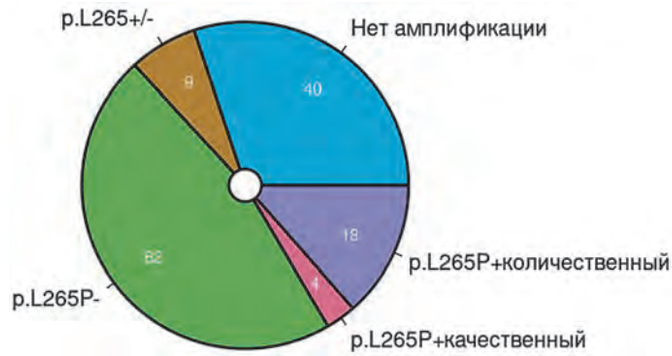


Рис. 3. Результаты исследования мутации *MYD88* p.L265P (n = 133) с использованием ДНК из ликвора за 2024 г.

Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Власова Ю.Ю., Аюбова Б.И., Афанасьева К.С., Эстрина М.А., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

АЛЛО-ТГСК ПОСЛЕ ТЕРАПИИ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ БЛИНАТУМОМАБОМ В ПЕРВОЙ ИЛИ ВТОРОЙ РЕМИССИИ ПРИ ОСТРОМ Ph-НЕГАТИВНОМ В-ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

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

Введение. Детекция минимальной остаточной болезни (МОБ) ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при остром Ph-негативном В-лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и длительное время являлась показанием к алло-ТГСК. В настоящее время блинатумомаб (Блина) является стандартом терапии МОБ. Однако необходимость консолидации МОБ негативной ремиссии алло-ТГСК является открытым вопросом.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК после терапии МОБ Блина в первой или второй ремиссии (ПР1 и ПР2) при ОЛЛ у взрослых.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов, медиана возраста составила 32 (18–67) года. Медиана уровня МОБ составила $0{,}3\times10^{-2}$ (0,1–7,0), 5 пациентов находились в МОБ негативном статусе (МОБ нег) на начало курса Блина. Нормальный кариотип — 23 пациента, t(4;11) — 6, Ph-подобный — 5, прочие аномалии — 18, нет данных о молекулярно-генетической группе у 8 пациентов. В ПР1 46 пациентов, из них 14 получили консолидацию алло-ТГСК, в ПР2 — 14 пациентов, алло-ТГСК выполнена 9. Медиана наблюдения 17,5 мес. (2,1–109). Один курс Блина получили 87% пациентов.

Результаты и обсуждение. МОБ нег достигнута у 49 (89%) пациентов (в ПР1 — 38 (90%), в ПР2 — 11 (85%)). Общая выживаемость (ОВ) в ПР1 составила 49% (95%ДИ 7–91%), в ПР2 — 66% (95%ДИ 24–99%), p = 0,8. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в ПР1 — 66% (95%ДИ 42–90%), в ПР2 — 42% (95%ДИ 6–76%), p = 0,3. При достижении после Блина МОБ нег в ПР1 (n = 42) ОВ после алло-ТГСК составила 29% (95%ДИ 1–73%), без алло-ТГСК 79% (95%ДИ 50–99%), p = 0,05. БРВ 47% (95%ДИ 13–81%) и 84% (95%ДИ 66–99%) соответственно, p = 0,08. Вероятная частота рецидивов (ВЧР) после алло-ТГСК — 36% (95%ДИ 6–70%), без алло-ТГСК 16% (95%ДИ 3–38%), p = 0,6. Летальность, несвязанная с рецидивом (ЛНР), — 17% (95%ДИ 2–42%) и 0% соответственно, p = 0,03. В ПР2 после Блина МОБ нег достигли 12 пациентов, ОВ после алло-ТГСК составила 57% (95%ДИ 8–99%), без алло-ТГСК 50% (95%ДИ 1–99%), p = 0,6. БРВ 36% (95%ДИ 1–75%) и 75% (95%ДИ 32–99%) соответственно, p = 0,7. ВЧР после алло-ТГСК — 46%(95%ДИ 7–80%), без алло-ТГСК 25% (95%ДИ 1–71%), p = 0,9. ЛНР — 18% (95%ДИ 1–61%) и 0% соответственно, p = 0,6.

Заключение. При достижении МОБ негативности после терапии блинатумомабом проведение алло-ТГСК не продемонстрировано увеличение ОВ и БРВ как в ПР1, так и в ПР2.

Бондарчук Ю.А.[1], Момот А.П.[2], Шахматов И.И.[1], Манаева И.Н.[1], Алексеева О.В.[1], Носова М.Н.[1], Мамаев А.Н.[2]

ПРИЗНАКИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ СО СТОРОНЫ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ОТВЕТ НА 7-ДНЕВНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одним из физических факторов воздействия современной среды обитания на человека является ультразвук, способный вызвать изменения со стороны микроциркуляции и системы гемостаза. Такие сдвиги могут рассматриваться как возможные предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. У животных, которые способны воспринимать ультразвуковые волны, этот фактор вызывает психоэмоциональный стресс.

Цель работы. Изучить влияние 7-дневного воздействия ультразвуковых волн, распространяющихся в воздушной среде, на состояние микроциркуляторного русла и показатели системы гемостаза у крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на 28 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Группа экспериментальных животных подвергалась ультразвуковому воздействию с 7-дневной экспозицией на частоте 25 кГц. Уровень звукового давления составил 89,0 дБ, плотность потока мощности — 7,73 ± 0,03 Вт/см². Показатели микроциркуляторного русла экспериментальных крыс, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии, сравнивались с таковыми у интактных животных. Для оценки системы гемостаза использовался интегральный метод исследования — ротационная тромбоэластометрия в режиме «Natem».

Результаты и обсуждение. У экспериментальных крыс наблюдалось статистически значимое снижение исследуемых активных и пассивных факторов модуляции кровотока по сравнению с интактными животными: показателя микроциркуляции, показателя флакса, амплитуды эндотелиальных и вазомоторных колебаний, амплитуды дыхательных и пульсовых волн. По данным тромбоэластометрии зафиксировано удлинение времени коагуляции на начальном этапе свертывания до амплитуды плотности сгустка в 2 мм (CT) на 37% и рост амплитуды плотности сгустка на 10-й минуте от начала его образования (A10) на 62%. Отсутствие статистически значимых изменений времени формирования сгустка (CFT) и значений угла альфа (ALP) говорит в пользу предположения, что данное ультразвуковое воздействие не вызвало нарушения процесса полимеризации фибрин-мономера либо дефицитного состояния тромбоцитов и/или фибриногена, что подтверждается также ростом амплитуды плотности сгустка на 10-й минуте от начала его образования (A10). Отсутствие достоверного изменения показателя максимальной твердости сгустка (MSF) указывает на стабильность количества тромбоцитов с сохранением их способности к агрегации. Зафиксированное нами уменьшение показателя максимального лизиса (ML) свидетельствует об угнетении фибринолитической активности.

Заключение. Таким образом, у экспериментальных животных наблюдались признаки стресс-реакции на основании изменения микроциркуляторного русла, сопровождающиеся удлинением времени коагуляции на начальном этапе свертывания и угнетением фибринолитической активности.

Бондарь А.Д.[1], Моздон М.А.[1], Горенкова Л.Г.[1], Габеева Н.Г.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Ковригина А.М.[1]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТЕРАПИИ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА С ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ

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

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) относится к редкому типу В-клеточных лимфом, чаще всего встречающемуся у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и намного реже — у иммунокомпетентных. Диагностика и лечение ПБЛ представляет сложность в связи с редкостью нозологии и недостаточностью рандомизированных исследований. Для молодых пациентов без значимой коморбидности оптимальным вариантом является высокодозные курсы полихимиотерапии (ПХТ) по протоколам mNHL BFM-90 в комбинации с леналидомидом либо EPOCH с бортезомибом, но для пациентов старше 65 лет и/или с сопутствующей патологией стандарты терапии не разработаны.

Цель работы. Описание успешного опыта лечения пожилого пациента с ПБЛ.

Материалы и методы. Мужчина 63 лет, дебют заболевания в декабре 2024 г., когда отметил нарастающую слабость, ночную потливость, лихорадку до 39,5 °С. В марте 2025 г. при ПЭТ/КТ выявлено массивное поражение лимфатических узлов (л/у) (SUV max до 27). Выполнена диагностическая биопсия л/у правой подвздошной области. На основании гистологического исследования заподозрена анапластическая крупноклеточная лимфома CD30⁺. Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в апреле 2025 г. При ИГХ-исследовании выявлена экспрессия CD30, EBER, выраженная реакция MUM1, слабая ядерная реакция PAX5, часть клеток экспрессировала CD38. Реакции с антителами к CD20, CD79a негативны. Обнаружена В-клеточная клональность по реаранжировкам генов *IGH* в венозной крови и тканях л/у. При FISH-исследовании в 19% ядер обнаружены амплификации *BCL6, BCL2, MYC* и тетрасомия 17-й хромосомы. Таким образом, на основании комплексного обследования диагноз был пересмотрен и верифицирован: ПБЛ, IIIS ст. по Ann Arbor, IPI 3 — промежуточно-высокий риск, EGOG 3. В анамнезе пациента: сахарный диабет II типа, ХОБЛ, артериальный тромбоз. По комплексной гериатрической оценке пациент отнесен к группе «frail», в связи с чем была начата противоопухолевая терапия по протоколу mSMART START с включением брентуксимаб ведотина, леналидомида и ибрутиниба. Суммарно проведено 6 курсов ПХТ.

Результаты и обсуждение. При промежуточном ПЭТ/КТ после 4 курсов ПХТ достигнут частичный ответ (Deauville-5).Учитывая выраженную положительную динамику в виде снижения SUV практически во всех группах л/у, отсутствия новых очагов накопления РФП, регресс специфической лихорадки, улучшение общего самочувствия, а также невозможность перехода на более интенсивные протоколы ввиду соматического статуса, принято решение о продолжении терапии в прежних объемах. После завершения 6 курсов ПХТ, учитывая нозологию, возраст и коморбидность пациента, проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было невозможным, в связи с чем была начата поддерживающая терапия леналидомидом и ибрутинибом. При контрольном ПЭТ/КТ через 3 месяца зафиксирован полный метаболический ответ (Deauville-4).

Заключение. Терапия ПБЛ требует разработки персонализированных подходов, включающих режимы ПХТ с интеграцией таргетных препаратов. Несмотря на ограниченность данных об эффективности протокола mSMART START при ПБЛ у пациентов с коморбидной патологией, представленное клиническое наблюдение демонстрирует его потенциальную эффективность, что может служить основой для разработки новых терапевтических стратегий.

Бондарь А.Д., Терехова Е.О., Гительзон Д.Г., Горенкова Л.Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЛЕНАЛИДОМИДА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота развития тромбоэмболитических событий при лимфомах варьируют от 5 до 17% (Sanfilippo и соавт., 2016). Терапия леналидомидом в сочетании с глюкокортикостероидами демонстрирует увеличение риска тромботических осложнений.

Леналидомид относится к группе пероральных противоопухолевых препаратов, оказывает плейотропный эффект, включающий цитотоксическое, антиангиогенное и иммуномодулирующее действие. Как продемонстрировано в исследовании Ji-Wei Li и соавт., тромбогенный потенциал препарата реализуется через воздействие на эндотелий и систему коагуляции, что является ключевым звеном в патогенезе индуцированного им тромбофилического состояния, клинически манифестируя развитием тромбоза глубоких вен и высоким риском развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Цель работы. Описать клинический случай развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне приема леналидомида.

Материалы и методы. Мужчина 64 лет, с диагнозом нодальная Т-клеточная лимфома с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов, ангиоиммунобластный тип госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в августе 2025 года. Анамнез отягощен инфарктом миокарда. После первого курса полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу CHEP+AZA+Lena (ЛЭК № 188), несмотря на получение пациентом антикоагулянтной терапии, ранний посткурсовой период осложнился развитием илеофеморального тромбоза правой нижней конечности. В сентябре 2025 г. пациент поступил на очередной курс ПХТ в ФГБУ «НМИЦ гематологии». Учитывая клинику острого тромбоза и тромбогенное действие леналидомида, было принято решение о временной отмене препарата и дообследовании.

Результаты и обсуждение. Молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготные полиморфизмы, ассоциированные с тромбофилией: PAI-1 (5G(-675)4G) и MTHFR (A1298C). При ультразвуковой диагностике визуализировался илеофеморальный окклюзирующий тромбоз без признаков флотации. В связи с прогрессированием клинической симптоматики в виде увеличивающегося отека нижней конечности выполнена флебография таза, в ходе которой верифицирован флотирующий тромбоз в просвете правой наружной подвздошной вены протяженностью 7 см. С целью профилактики ТЭЛА выполнена эндоваскулярная имплантация временного кавафильтра (ALN). Через 3 недели при контрольной флебографии и кавафафии визуализирован кавафильтр с контрастируемым тромботическим эмболом (33×9×8 мм), а также персистирующий флотирующий тромбоз правой наружной подвздошной вены (3,5 см).

Заключение. Таким образом, прием профилактических доз антикоагулянтов в период получения ПХТ с включением леналидомида, не исключает возникновение тромбоэмболических событий, что обуславливает необходимость оценки дополнительных факторов риска данных состояний и тщательный коагуляционный мониторинг как во время получения ПХТ, так и в посткурсовой период.

Борисова К.В., Миронова Т.П., Давыдкин И.Л.

СТРУКТУРА ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Клиники ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Введение. Проблема повторных выкидышей (ПВ) сохраняет свою актуальность в связи с недостаточной изученностью этиологических факторов. Данное состояние характеризуется серьезными медико-социальными последствиями, оказывая комплексное негативное воздействие на физическое и психологическое состояние супружеских пар. Среди многофакторных причин невынашивания беременности существенная роль отводится различным формам тромбофилии, среди которых выделяют наследственные (мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла) и приобретенные (антифосфолипидные антитела) нарушения.

Цель работы. Проведение ретроспективного анализа для оценки распространенности и структуры определенных форм тромбофилий среди женщин с повторными выкидышами в Самарской области.

Материалы и методы. В исследовании проведен ретроспективный анализ 310 амбулаторных карт пациенток с репродуктивными потерями за период 2023–2024 гг. Лабораторная диагностика включала комплексное обследование на наследственные тромбофилии (гены гемостаза: *F2, F5, ITGA2, ITGB3, SERPINE1, FGB*; гены фолатного цикла: *MTHFR, MTRR, MTR*) и приобретенные формы (определение антифосфолипидных антител).

Результаты и обсуждение. Изменения в системе гемостаза выявлены у 284 из 310 обследованных женщин (91,6%). Анализ структуры нарушений показал, что наиболее распространенной была гетерозиготная мутация гена *SERPINE1* (PAI-1) — 32,58%. Значительную частоту демонстрировали гомозиготная мутация *SERPINE1* и гетерозиготная мутация *MTRR* (по 24,19% каждая). Мутации генов фолатного цикла *MTHFR677* и *MTHFR1298* встречались в 23,54 и 20,0% случаев соответственно. Приобретенные формы тромбофилии были диагностированы существенно реже генетических вариантов. Особого внимания заслуживает выявление сочетанных мутаций *SERPINE1* и генов фолатного цикла у 47,41% пациенток с выявленной патологией.

Заключение. Проведенное исследование установило, что среди женщин Самарской области с невынашиванием беременности наиболее распространенной является мутация гена *SERPINE1* (PAI-1). Значительная частота полиморфизмов генов фолатного цикла свидетельствует о важной патогенетической роли риска выявления гипергомоцистеинемии. Высокая распространенность сочетанных генетических нарушений подтверждает необходимость внедрения комплексного диагностического подхода для адекватной оценки тромботического риска и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Брагина А.С.[1], Байбулатова А.Ф.[1], Самигуллина Р.С.[2], Билалов Ф.С.[1]

ПРИМЕНЕНИЕ АСЦИМИНИБА У ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА (ХМЛ): СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

[1]ГБУЗ «РМГЦ»; [2]ГБУЗ РБ «ГКБ №13», г. Уфа

Введение. Асциминиб — аллостерический ингибитор BCR::ABL1, зарегистрированный для лечения ХМЛ после неудачи ≥2 линий ИТК, включая мутацию *T315I*, на основании исследований ASCEMBL и CABL001X2101.

Цель работы. Оценить эффективность и переносимость асциминиба в условиях реальной клинической практики регионального центра.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 8 пациентов с ХМЛ в хронической фазе (5 женщин / 3 мужчин, медиана возраста 66 лет [39–75]), получавших асциминиб в качестве ≥3-й линии терапии. Мутационный статус: *T315I* — 2, другие мутации (*M244V, V299L, F317L*) — 3, без мутаций — 3. Оценка эффективности терапии и мониторинг ответа проводились в соответствии с действующими «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического миелоидного лейкоза» (2024 г.) Ответ на терапию оценивался по уровню достижения полного гематологического ответа (ПГО), цитогенетического ответа (ЦГО) и молекулярного ответа (МО).

Результаты и обсуждение. Характеристики пациентов и результаты терапии асциминибом представлены в таблице. Медиана продолжительности терапии асциминибом составляет 8 месяцев. Большой молекулярный ответ (БМО) достигнут у 1 пациента (после ТГСК). У одного пациентов с *T315I* на момент анализа данных сохранение ПГО, без достижения МО за весь период лечения. У второго пациента с *T315I* терапия асциминибом обеспечила быстрый ответ (снижение BCR::ABL до 7,4% за 3 месяца) и выступила в качестве

эффективного «моста» к проведению аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). У 2 из 3 пациентов с другими мутациями (*M244V* и *V299L*) зафиксирована резистентность с потерей ПГО и прогрессированием заболевания через 10–12 месяцев терапии. У 3-х пациентов продолжительность терапии на момент анализа составила менее 2 месяцев, что недостаточно для оценки ЦГО, МО в установленные контрольные точки. У одного пациента с мутацией *F317L*, находящегося на терапии 6 месяцев, отсутствуют данные планового контрольного обследования. Нежелательных явлений за период наблюдения не было зарегистрировано.

Заключение. Опыт применения асциминиба в региональном центре подтверждает его клиническую ценность у пациентов с ХМЛ в поздних линиях терапии, в особенности при наличии мутации *T315I*, где он может выступать в роли эффективного «моста» к ТГСК. Наблюдаемые случаи резистентности, ассоциированные с мутациями *M244V* и *V299L*, подчеркивают важность тщательного молекулярного мониторинга. Благоприятный профиль переносимости асциминиба в нашей когорте согласуется с данными регистрационных исследований. Для формирования окончательных выводов, особенно у пациентов, переведенных в связи с непереносимостью, необходимо дальнейшее наблюдение.

Таблица. Характеристика пациентов и результаты терапии асциминибом

Пациенты	Линия	Мутации BCR-ABL	Уровень BCR::ABL1 при инициации терапии асциминибом	Продолжительность терапии асциминибом	Доза	Основные результаты терапии
Ж, 75	5-я	Не выявлена	69,80%	2 месяца	80 мг/сут	Достигнут ПГО; требуется оценка в контрольные точки
Ж, 40	4-я	*T315I*	30,70%	24 месяца	400 мг/сут	BCR::ABL1 46,9% на 18 мес., ПГО сохранен; запланирована ТГСК на 01.26
Ж, 68	5-я	*M244V, E279A*	66,90%	12 месяцев	80 мг/сут	Неудача терапии, потеря ПГО к 12 мес.; перевод на понатиниб
М, 37	4-я	*T315I*	68,80%	12 месяцев	400 мг/сут	Снижение BCR::ABL1 до 7,3% за 3 мес., проведение ТГСК, сохраняется БМО после ТГСК
М, 49	5-я	*V299L*	39%	10 месяцев	80 мг/сут	Неудача терапии, прогрессирование в БК
М, 43	4-я	*F317L*	68,90%	6 месяцев	80 мг/сут	Отсутствуют данные планового контрольного обследования; найден совместимый донор, запланирована ТГСК
Ж, 73	3-я	Не выявлены	1,23%	1 месяц	80 мг/сут	Перевод из-за непереносимости ИТК 1, 2 линии; на лечении с 11.2025
Ж, 66	3-я	не выявлены	1,09%	1 месяц	80 мг/сут	Перевод из-за непереносимости ИТК 1, 2 линии; на лечении с 12.2025

Примечание: ПГО — полный гематологический ответ, БМО — большой молекулярный ответ, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, БК — бластный криз, МО — молекулярный ответ.

Буланов А.Ю.[1], Шацкова О.В.[2], Симарова И.Б.[3], Плавунов Н.Ф.[2]

КОНСУЛЬТАТИВНАЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКАЯ БРИГАДА В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МЕГАПОЛИСА

[1]ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; [2]ГБУЗ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова ДЗМ»; [3]ГБУЗ «Московский медицинский клинический центр Вороновский ДЗМ»

Введение. В 1989 г. по инициативе академика А.И. Воробьева в Москве на базе Гематологического научного центра была сформирована консультативная бригада для помощи пациентам с нарушениями системы гемостаза. За прошедший период бригада изменилась локализация бригады и существенно расширился перечень функциональных обязанностей.

Цель работы. Представить опыт работы московской городской консультативной трансфузиологической бригады.

Материалы и методы. Обзор работы специализированной трансфузиологической бригады Московского городского Центра критических состояний представлен на основе анализа информационной базы ЦКС Станции скорой и неотложной помощи им. А.С. Пучкова ДЗМ. Ежегодно бригада выполняет 250–300 консультаций в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы.

Результаты и обсуждение. Ключевые задачи трансфузиологии — коррекция анемического синдрома и коррекция нарушений системы гемостаза. Решение этих задач и положено в основу работы консультативной трансфузиологической бригады. Большую часть деятельности бригады составляет консультирование стационаров города по поводу массивной кровопотери, диагностически неясных случаев коагулопатических кровотечений, необходимости обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах и инвазивных процедурах пациентам геморрагических нозологий, обеспечения трансфузионной терапии у пациентов с осложненным трансфузиологически анамнезом. Учитывая разветвленность городской системы Службы крови, одной из задач дежурного трансфузиолога ЦКС обозначено управление запасами крови. В систему консультативной трансфузиологической помощи помимо непосредственно бригады ЦКС входят подразделения заготовки компонентов крови, обеспечивающие экстренные заявки на компоненты крови и лаборатории медицинских организаций города, обладающие возможностью расширенного обследования системы гемостаза и дежурной иммуногематологической службой.

Заключение. Разнообразие и специфика задач современной клинической трансфузиологии требует участия в работе медицинских организаций опытных и подготовленных специалистов. Вариантом реализации данной стратегии является организация региональной консультативной службы.

Бурлака Н.А., Сергеенко К.А., Алиев Т.З., Костарева И.О., Степанян Н.Г., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.

АЛЛОГЕННАЯ ТГСК ПРИ ВТОРИЧНЫХ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ: АНАЛИЗ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

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

Введение. Терапия вторичных острых лейкозов (ОЛ) после солидных злокачественных новообразований (ЗНО) является значимой проблемой. Неотъемлемым этапом терапии вторичных ОЛ высокой группы риска является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), которая сопряжена с токсичностью и высоким риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и других осложнений алло-ТГСК.

Цель работы. Представить опыт проведения алло-ТГСК детям с вторичными ОЛ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2022–2025 гг.

Материалы и методы. В анализ включены 6 детей (М:Ж = 4:2), которым в 2022–2025 гг. была проведена алло-ТГСК в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с вторичным ОЛ после перенесенного солидного ЗНО. Диагнозы солидного ЗНО: остеосаркома (ОС) — 2 пациента, нейробластома (НБ) — 1 пациент, гепатобластома (ГБ) — 1 пациента, рабдомиосаркома (РМС) — 1 пациент, лимфома (ЛФ) — 1 пациент. У пациентов с ОС, НБ, ГБ и ЛФ развился острый миелолейкоз (ОМЛ), у пациента с РМС — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). У пациентов с ОС, ГБ, ЛФ, РМС отмечалась ремиссия по первому онкологическому событию, пациент с НБ находился на поддерживающей терапии. Медиана от завершения терапии до возникновения ОЛ составила 3 (2–6) года. Медиана возраста развития вторичного ОЛ составила 9 (2–16) лет. У всех пациентов имелись перестройки гена *KMT2A*. Источник трансплантата — во всех случаях ПСКК. Доноры — гаплоидентичный с TCR a/b/CD19-деплецией (n = 1), гаплоидентичный с PtCy (n = 1), неродственный совместимый (n =

2), родственный совместимый (n = 2). Режимы кондиционирования — миелоаблативные на основе треосульфана, тиотепы и флударабина. Пациентам проводилась профилактика дефибротидом с учетом высокого риска эндотелиальной токсичности. Профилактика РТПХ пациентам после алло-ТГСК без TCR a/b/CD19-деплеции на основании блокаторов кальциневрина/руксолотиниба с включением абатацепта, ритуксимаба, ведолизумаба. Пациенту с НБ с целью профилактики рецидива проведены трансфузии аллогенных NK-клеток. Алло-ТГСК всем пациентам выполнена в ремиссии по ОЛ.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов зафиксировано восстановление функции трансплантата с медианой 14 (12–18) дней. Значимая острая РТПХ развилась только у 1 пациента (после ТГСК от гаплоидентичного донора). У 3 пациентов развивались инфекционные эпизоды, потребовавшие терапии антибактериальными препаратами резерва. У пациента с ОМЛ после ОС развилась ТА-ТМА, рефрактерная к экулизумабу, потребовавшая терапии равулизумабом. Медиана наблюдения составляет 13 (4–30) мес. Пациент с ОМЛ после ОС умер в связи с трансплантат-ассоциированной токсичностью ЦНС через 5 мес. от алло-ТГСК. 5 пациентов живы, в ремиссии по ОЛ и первому ЗНО, в том числе пациент с НБ.

Заключение. Алло-ТГСК у пациентов с вторичными ОЛ сопряжена с высокими рисками посттрансплантационных осложнений, но является единственной куративной опцией. В нашей серии наблюдений удалось добиться приемлемого результата алло-ТГСК со сравнимо низкой степенью токсичности.

Бурлакова Е.А.[1], Кузьмина Л.А.[1], Королева О.М.[1], Васильева В.А.[1], Довыденко М.В.[1], Овсянникова Л.С.[1], Падерина А.С.[1], Саруханян С.С.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БЕЛУМОСУДИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

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

Введение. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из основных осложнений трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и второй по частоте причиной летальности. Несмотря на достижения в области иммуносупрессивной терапии, эффективность стандартных схем при рефрактерной хронической РТПХ (хрРТПХ) остается ограниченной, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических опций. Белумосудил — первый селективный ингибитор киназы ROCK2, регулирующей дифференцировку Т-клеток и продукцию провоспалительных цитокинов, одобренный FDA для лечения взрослых и детей 12 лет и старше с хрРТПХ после неэффективности как минимум двух предшествующих линий системной терапии. В многоцентровых клинических испытаниях, включая фазу II исследования ROCKstar, белумосудил продемонстрировал клинически значимый и устойчивый ответ у пациентов с мультиорганной хрРТПХ, включая поражения кожи, слизистых оболочек, глаз и легких при благоприятном профиле безопасности и низкой частоте инфекционных осложнений.

Цель работы. Основные цели исследования: оценить длительность терапии до достижения полного или частичного ответа, эффективность и безопасность проводимой терапии.

Материалы и методы. В рамках настоящего анализа рассмотрены 3 клинических случая: 1 пациент с диагнозом хронический миелоидный лейкоз и 2 — с острым лимфобластным лейкозом, которым была выполнена алло-ТГСК. Пациенты получили терапию белумосудилом на разных этапах течения хрРТПХ. Важная для интерпретации результатов клиническая характеристика представлена в табл. 1. Оценка эффективности проводилась по критериям NIH 2014 года.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа представлены в табл. 2. При оценке ответа у 2 из 3 пациентов был достигнут частичный ответ, сохраняющийся при наблюдении через 3 месяца. По органным эффектам лучший ответ отмечался при поражении ротовой полости и глаз. При легочном поражении ответ не достигнут ни у 1 пациента, что связано с тяжестью (2 и более балла) и длительным анамнезом поражения легочной ткани с развитием фиброзных изменений. Полный ответ не был достигнут ни в одном наблюдении. Ни у 1 пациента не отмечалось возникновения инфекционных осложнений, требующих назначения противомикробной терапии. Частота нежелательных эффектов была относительно низкой и соответствовала ранее задокументированным профилям безопасности. На первых этапах терапии констатированы следующие нежелательные эффекты: общая слабость, сонливость, тошнота, которые в дальнейшем регрессировали. Тяжелых нежелательных эффектов и осложнений, требующие прекращения терапии, не встречалось.

Заключение. Применение белумосудила у пациентов с хрРТПХ с длительным анамнезом продемонстрировало эффективность препарата, особенно при поражениях слизистых оболочек ротовой полости и глаз. Прием белумосудила не ассоциирован с развитием тяжелых нежелательных явлений. Таким образом, полученные в ходе наблюдения данные подтверждают эффективность и безопасность применение препарата как перспективной терапевтической опции для пациентов с мультиорганной хРТПХ, не ответивших на ≥2 предшествующих линий лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Пациент	Ds	Дата рождения, пол	Данные о проведенной алло-ТГСК	Острая РТПХ	Срок от алло-ТГСК до возникновения хРТПХ	Степень хр РТПХ в дебюте (органы-мишени)	Линии терапии	Длительность хРТПХ к моменту начала терапии
П.1	ХМЛ	11.09.2000, муж	05.01.2024, родственный полностью совместимый донор, ГСК	–	+ 3 месяца (10.04.2025)	Тяжелая: ротовая полость (2 балла), глаза (2 балла), легкие (3 балла)	2 (преднизолон, руксолитиниб)	13 месяцев (21.07.2025)
П.2	ОЛЛ	16.10.1984, муж	15.12.2021, неродственный частично совместимый донор, ГСК	+	+ 12 месяцев (23.12.2022)	Тяжелая: ротовая полость (1 балл), глаза (1 балл), легкие (3 балла)	3 (преднизолон, руксолитиниб, иматиниб)	31 месяц (25.07.2025)
П.3	ОЛЛ	03.04.1991, жен	14.12.2021, гаплоидентичный донор, ГСК	+	+ 15,5 месяцев (04.04.2023)	Тяжелая: легкие (2 балла)	4 (преднизолон, руксолитиниб, ритуксимаб, иматиниб)	27 месяцев (25.07.2025)

Таблица 2. Оценка эффективности терапии

№	Состояние органов-мишеней перед стартом терапии	Оценка ответа через 1 месяц	Оценка ответа через 2, 3 месяца	Состояние органов-мишеней на момент достижения ответа
П.1	Ротовая полость (1 балл), глаза (2 балла), легкие (3 балла)	Нет ответа	Частичный ответ	Ротовая полость (0 баллов), глаза (1 балл), легкие (3 балла)
П.2	Глаза (2 балла), легкие (3 балла)	Нет ответа	Частичный ответ	Глаза (1 балл), легкие (3 балла)
П.3	Легкие (2 балла)	Нет ответа	Нет ответа	Легкие (2 балла)

Быкова Е.Ж., Очирова О.Е., Карпова А.Г., Менжикова И.С., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б.

ДОСТИЖЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ МИДОСТАУРИНА, ВЕНЕТОКЛАКСА И НИЗКИХ ДОЗ ЦИТАРАБИНА У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ С ОМЛ С МУТАЦИЕЙ *FLT3-ITD*

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у пациентов пожилого возраста представляет сложную терапевтическую задачу из-за частой невозможности применения интенсивной химиотерапии. Комбинация венетоклакса с низкими дозами цитарабина (LDAC)

стала стандартом лечения пожилых/неподходящих для интенсивной химиотерапии пациентов. Наличие мутации *FLT3-ITD* ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и требует добавления ингибиторов FLT3 к терапии.

Цель работы. Представить клинический случай успешного лечения ОМЛ с неблагоприятным прогнозом у пациентки пожилого возраста с отягощенным соматическим статусом.

Материалы и методы. Клинический случай. Пациентке П., *77* лет в ноябре 2023 г. на основании изменений в анализах крови в виде лейкоцитоза до 68,*7*×10^9/л за счет бластов *76*%, анемии, тромбоцитопении тяжелой степени, результатов миелограммы: тотальная бластная инфильтрация 85 %, результатов иммунофенотипирования костного мозга (CD*34* — 86,0%, CD38 — 82,9%, CD33 — 98,7%, CD11c — 89,2%, HLA — *79*,6%, CD13 — 89,0%, CD123 — 90,7%, CD*14* — 38,5%, CD*64* — 66,7%, iMPO — 52,1%, iLys — 60,3%, CD11b — 31,6%) выставлен диагноз острого миелобластного лейкоза. Выявлены неблагоприятные молекулярно-генетические аномалии: t(6;11)(q23;q27) и *FLT3-ITD*(+). Из сопутствующей патологии у пациентки на момент поставки диагноза имелись тромбозы глубоких вен нижних конечностей, трофические язвы, ИБС, фибрилляция предсердий, что делало пациентку неподходящей для интенсивной химиотерапии. С 21.11.2023 начата терапия по схеме LDAC + венетоклакс (дозы были редуцированы на 50 % в связи с одновременным назначением умеренного ингибитора цитохрома p450), с 8-го дня к схеме добавлен FLT 3-ингибитор Мидостаурин 50 мг 2 раза в день. Ответ на лечение: уже после 1-го курса терапии достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия. В настоящее время пациентка продолжает получать повторные курсы терапии (всего 18 курсов) с сохранением полной костномозговой ремиссии, что подтверждалось многократными исследованиями костного мозга. Переносимость. Наблюдались ожидаемые миелотоксические осложнения: лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, которые купировались без применения компонентов крови. Не было зафиксировано тяжелых негематологических токсичностей, требующих отмены терапии.

Результаты и обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность тройной комбинации (мидостаурин + венетоклакс + LDAC) для достижения и поддержания ремиссии у пожилой пациентки с ОМЛ с мутацией *FLT3-ITD* и сопутствующей патологией. Несмотря на сложный кариотип t(6;11), удалось достичь длительной ремиссии (более 16 месяцев) на фоне низкоинтенсивного режима. Терапия показала управляемый профиль безопасности. Коррекция доз венетоклакса при одновременном приеме противогрибковых препаратов позволила минимизировать риски.

Заключение. Комбинация мидостаурина с режимом «венетоклакс + LDAC» является перспективным и жизнеспособным вариантом лечения для пожилых пациентов с *FLT3-ITD*-положительным ОМЛ, которые не являются кандидатами на интенсивную химиотерапию.

Бялик Т.Е.[1], Купрышина Н.А.[1], Лунина С.Ю.[1], Михайлова Т.В.[2], Гаджибеков К.Р.[3], Бидерман Б.В.[4], Обухова Т.Н.[4], Тумян Г.С.[1]

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА ВЫСОКОГО РИСКА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА И ВЕНЕТОКЛАКСОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); [4]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (иБТК) широко применяется в лечении ХЛЛ и признаны стандартом для пациентов из группы высокого риска (наличие делеции 17p, мутации *TP53*). Комбинация ингибиторов BCL2 и БТК обладает синергетической активностью и демонстрирует многообещающую эффективность. Так, в исследовании CAPTIVATE комбинированная терапия позволяет получить общий ответ у 97% первичных пациентов ХЛЛ, при этом минимальная остаточная болезнь (МОБ) отсутствовала в 69% случаев при оценке по периферической крови. Однако в когорте пациентов с аномалиями гена *TP53*, получавших комбинированную терапию только в течение 12 месяцев, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была неудовлетворительной, даже при условии достижения МОБ-негативной ремиссии. Мы представляем предварительные результаты лечения пациентов с ХЛЛ высокого риска, получавших комбинированную терапию в течение 24 месяцев.

Цель работы. Оценить результаты лечения пациентов с ХЛЛ высокого риска.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Пациенты (*n* = 21)
Возраст (медиана, диапазон)	60,5 (29–77)
Мужчины/ Женщины	13/8
Стадия B/C	14/7
Предшествующая терапия	
Не получавшие ранее лечения	14
Рецидив/рефрактерность	7
Количество линий терапии, медиана (диапазон)	2,2 (1–5)
Рефрактерность к ибрутинибу	2
Рефрактерность к венетоклаксу	1
Уровень β2-микроглобулина >3,5 мг/л (*n*, %)	14 (77%)
Отсутствие мутаций IGHV генов (*n*, %)	20 (95%)
Делеция 17p (*n*, %)	14 (67%)
Мутация *TP53* (*n*, %) (исследование проведено у 18 из 21 пациента — 83%)	9 (50%)
Делеция 17p и мутация *TP53* (18/21) (*n*, %)	6 (33%)
Мутация в гене *NOTCH1* (исследование проведено у 16 из 21 пациентов — 76%), *n* (%)	4 (25%)
Комплексные нарушения кариотипа (более 5 хромосомных аберраций) (*n*, %)	8 (38%)
Комплексные нарушения кариотипа (более 5 хромосомных аберраций), (n, %) + делеция 17p Комплексные нарушения кариотипа (более 5 хромосомных аберраций) (*n*, %) + делеция 17p	6 (28%)
Поражение ЦНС	1

Материалы и методы. В исследование включены 21 пациент с ХЛЛ, которые получали венетоклакс в комбинации с иБТК (13 — ибрутиниб, 8 — акалабрутиниб). У всех пациентов имелись признаки неблагоприятного прогноза: сочетание делеции 17p и мутации *TP53* были выявлены у 6 пациентов; делеции 17p, мутации *TP53* и сложные аномалии кариотипа наблюдалась у 2-х пациентов; мутации в гене *TP53* — у 9 пациентов и у *7* это были высокопатогенные мутации (hot spot: p.R175H mutation in exon 5; p.F270S in exon 8 and p.L*344*Afs in exon 10; p.R273S in exon 8 and c560-1G in exon 6; p.R249Kв in exon *7*; p.R273H in exon 8; pE287G in exon 9; p.R273H in exon 8; p.V216 in exon 6; S260P in exon 8). Прогрессирование заболевания после применения ибрутиниба наблюдалось у 2-х пациентов (мутаций в гене *BTK* не было обнаружено), после лечения венетоклаксом — у 1 пациента. У одной пациентки с ХЛЛ стандартного риска было выявлено поражение ЦНС. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты получали 2 курса монотерапии иБТК, затем 24 курса комбинированной терапии (венетоклакс + ингибиторы БТК). Оценка эффективности проводилась после 9, 14 и 24 циклов комбинированной терапии: минимальная остаточная болезнь оценивалась в костном мозге с помощью 4-цветной проточной цитометрии, ПЭТ-КТ проводилось до начала лечения, после 9 и 24 циклов.

Результаты и обсуждение. Противоопухолевый эффект был достигнут у всех 21 пациента, при этом полная ремиссия констатирована в *77*% случаев. 12 пациентов продолжают лечение, у 9 программа была успешно завершена. Два пациента со сложными аномалиями кариотипа продолжают получать ибрутиниб после 24 месяцев комбинированной терапии в связи с положительным статусом МОБ. Данные представлены в табл. 2. Терапия переносилась хорошо;

Таблица 2. Эффективность терапии

Эффективность	*n* (%)
Полная ремиссия	14 /18 (77%)
Частичная ремиссия	4/18 (22%)
Не оценен/стабилизация	3
Эрадикация МОБ (после 9 циклов)	10/18 (55%)
Эрадикация МОБ (после 14 циклов)	10/17 (59%)
Эрадикация МОБ (после 24 циклов)	7/9 (78%)
Длительность наблюдения	53 месяца
Медиана наблюдения	19 месяцев

нежелательные явления у 6 пациентов (у 5 нейтропения, у 1 диарея) стали причиной постоянного снижения дозы венетоклакса.

Заключение. Терапия венетоклаксом в сочетании с ингибиторами БТК является высокоэффективным и безопасным методом лечения пациентов с ХЛЛ высокого риска. Представляется, что 24-месячный курс лечения обеспечивает более длительный контроль заболевания у этой группы пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом.

Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Батманова Н.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

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

Введение. Современные успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и подростков позволяют достичь многолетних ремиссий и выздоровления более чем в 90% случаев. Тем не менее существуют больные с факторами неблагоприятного прогноза — группа высокого риска рецидива/рефрактерного течения заболевания, прогноз у которых хуже. Для повышения показателей выживаемости в данной группе пациентов используется интенсивная полихимиотерапия и при наличии полностью совместимого родственного донора — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить эффективность терапии больных ОЛЛ группы высокого риска по протоколу ALL-IC BFM 2009.

Материалы и методы. С 2010 по 2024 г. в исследование было включено 39 пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, которые в соответствии к критериями протокола ALL-IC BFM 2009 (плохой ответ на 8-й день терапии, М3-ответ на 15-й день, М2/М3-ответ на 33-й день, гиперлейкоцитоз, обнаружение гиподиплоидного клона, транслокации t(9;22) или t(4;11), персистенция МОБ на 15-й день) были стратифицированы в группу высокого риска. Средний возраст больных — 6 лет. Мальчиков было 21 (53,8%) и девочек 18 (46,2%). Т-ОЛЛ диагностирован у 10 пациентов (25,6%), В-ОЛЛ — у 29 (74,4%). МОБ-статус оценивался методом проточной цитометрии. Для определения эффективности терапии оценивалась общая (ОВ), безрецидивная (БРВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ).

Результаты и обсуждение. При Т-ОЛЛ у 7 (70%) пациентов отмечен плохой ответ на 8-й день терапии, тогда как при В-ОЛЛ только у 14 (48,3%) больных был плохой ответ на преднизолон. К 15-му дню терапии цитологическая ремиссия была достигнута у 14 (35,9%) больных из общей когорты. На 33-й день терапии цитологическая ремиссия констатирована у 37 (94,9%) больных и 2 (5,1%) пациентов не вышли в ремиссию. МОБ-негативный статус отмечен только у 1 (2,6%) пациента к 15-му дню терапии, 8 (20,5%) пациентов достигли МОБ-негативного статуса к 33-му дню лечения, 7 (24,1%) пациентов вышли в МОБ-негативную ремиссию на момент окончания индукции. Летальность от инфекционных осложнений составила 2,6%. При оценке 5-летней выживаемости всей когорты пациентов с ОЛЛ группы высокого риска ОВ составила 75,9 ± 7,7%, БРВ — 72,2 ±7,1% и БСВ — 63,3 ± 9,2%. 5-летняя ОВ у больных В-ОЛЛ группы высокого риска составила 79,2 ± 8,2%, для пациентов с Т-ОЛЛ — 68,6 ± 15,1%. При этом БСВ для Т-ОЛЛ была 68,7 ± 1,5%, а для В-ОЛЛ — 60,4 ± 21,9%. Дополнительно следует отметить, что алло-ТГСК в анализируемой группе больных, не проводилась ввиду отсутствия полностью совместимого родственного донора или отказа законных представителей.

Заключение. Интенсивная химиотерапия по протоколу ALL-IC BFM 2009 для группы высокого риска позволяет получить достаточно высокие показатели 5-летней ОВ, составляющие 75,9 ± 7,7%. Для дальнейшего повышения эффективности терапии следует включать в программу лечения больных ОЛЛ группы высокого риска блинатумомаб (при В-ОЛЛ) и, возможно, неларабин, даратумумаб (при Т-ОЛЛ). Оптимизация терапии в посттрансплантационном периоде позволит расширить показания к выбору донора при впервые диагностированном ОЛЛ у детей и подростков и активнее использовать алло-ТГСК для консолидации ремиссии.

Варданян Р.В., Чуксина Ю.Ю.

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

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

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%.

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-я группа — пациенты с ПМЗН (сочетание 2-х и более новообразований — солидные опухоли и неоплазии гемопоэтической и лимфоидной ткани (ХЛЛ)) и 2-я 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. Медиана возраста составила 64 года. Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов периферической крови (ПК) проводилось методом 6-цветной проточной цитометрии (“Becton Dickinson”, США). Количество клеток, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD16 и CD56, экспрессию активационных и костимулирующих молекул CD28 на Т-лимфоцитах оценивали в пределах гейта $CD45^+$ лимфоцитов, содержание Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+hiCD127^-$) и Т-лимфоцитов с супрессорной активностью ($CD3^+CD8^+CD28^-$) оценивали в пределах гейта $CD3^+$ лимфоцитов.

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 $CD4^+CD25^+hiCD127^-$ 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. При достижении ремиссии заболевания не происходит нормализации уровня периферических Т-регуляторных клеток с фенотипом $CD3^+CD8^+CD28^-$.

Вартикян А.А., Мамонов В.Е.

СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ НЕКРОЗЕ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТБС) представляет собой значимое хирургическое вмешательство, существенно улучшающее качество жизни пациентов с последствиями асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК). Особую сложность представляют пациенты с апластической анемией (АА), которая характеризуется угнетением кроветворения и повышенным риском развития осложнений.

Цель работы. Оценка среднесрочных результатов ТЭТБС при АНГБК у пациентов с АА.

Материалы и методы. За период 2024–2025 гг. в отделение травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 22 операции ТЭТБС у 16 пациентов с АА. Период наблюдения составил 21 месяц. В исследование было включено 8 мужчин и 8 женщин. Медиана возраста у мужчин в момент проведения операции составила 38 (29–52) лет, у женщин — 36 (21–75) лет. Оперативные вмешательства выполняли при АНГБК в стадии 3С — 4 по ARCO. В 7 случаях операция выполнена в частичной ремиссии АА, полная ремиссия — 3, рецидив — 3, дебюте АА — 2, рефрактерное течение АА — 1. Использовали малоинвазивный передне-боковой доступ по Рюттингеру (MIS AL) в сочетании с бесцементным эндопротезом с фиксацией пресс-фит тазового компонента и проксимальной фиксацией бедренного компонента. Степень дисфункции тазобедренных суставов оценивали по шкале Харриса (HHS). Кроме того, использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки болевого синдрома. В периоперационном периоде пациентам проводили заместительную гемокомпонентную терапию, стандартную антибиотикопрофилактику цефалоспоринами I поколения в течение 48 часов. Выполняли раннюю активизацию пациентов. В послеоперационном периоде назначали терапию препаратами кальция, холекальциферол, бисфосфонаты.

Результаты и обсуждение. До операции уровень дисфункции тазобедренного сустава по HSS составил 69–71 балл, по ВАШ 6–10 баллов. За период наблюдения 2024–2025 гг. у пациентов с АА отмечена полная остеоинтеграция компонентов эндопротеза на контрольном сроке 12 недель, отсутствие инфекционных осложнений. Отмечены хорошие и отличные функциональные результаты, оцененные по HHS 87–91 баллов и по ВАШ — 0–2.

Заключение. ТЭТБС при АНГБК у пациентов с АА является эффективным методом лечения. Достигнутые результаты свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного проведения эндопротезирования у пациентов с АА при тщательном планировании и подготовке. Значительное улучшение качества жизни пациентов продемонстрировано существенной положительной динамикой в соответствии со всеми использованными шкалами оценки.

Васильев А.Д., Самойлова О.С.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОПЫТ ГБУЗ НО «НОКБ ИМ. Н.А. СЕМАШКО»

ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. В практике врача-гематолога часто встречаются случаи первичного и вторичного иммунодефицита, а также резистентные к стандартной иммуносупрессивной терапии аутоиммунные заболевания и синдромы, требующие применения препаратов ВВИГ в различных режимах, в том числе ВДВВИГ.

Цель работы. Представлены 2 клинических случая успешного комбинированного лечения пациентов с включением ВВИГ.

Материалы и методы. Пациент М. 45 лет: лимфома Ходжкина 2013 г. — ДЛТ + ХТ. ИТП в 2016 г. — терапия ГКС с положительным эффектом, терапия аТПР с положительным эффектом. Рецидив в 2018 г. Терапия высокими дозами ВВИГ с последующей спленэктомией. Рецидив в 2019 г. Терапия аТПР — восстановление уровня тромбоцитов. На фоне восстановления уровня тромбоцитов — тромбоз вен НК. Вновь рецидив тромбоцитопении. Терапия высокими дозами ВВИГ — стойкая ремиссия ИТП. Пациентка Ж., 54 года, АИГА с 1998 г. Частичный ответ на фоне приема ГКС. В дальнейшем терапия: ГКС + циклфосфамид + ритуксимаб. Нестойкая ремиссия. Рецидив гемолиза — высокие дозы ВВИГ, в последующем — спленэктомия. По гистологии — ДВККЛ. Лечение R-CHOP. На фоне терапии — инфекционные осложнения. Терапия высокими дозами ВВИГ + продолжение ПХТ (К-CHOP). Полный ответ по ДВККЛ, а также по аутоиммунной гемолитической анемии.

Результаты и обсуждение. Представлены клинические наблюдения применения ВВИГ.

Заключение. Препараты внутривенного человеческого иммуноглобулина высокоэффективны как при аутоиммунных заболеваниях, так и при иммунодефицитных состояниях.

Васильев С.А.[1], Зозуля Н.И.[1,2], Горгидзе Л.А.[1], Соколова М.А.[1], Двирнык В.Н.[1], Моисеева Т.Н.[1], Аль-Ради Л.С.[1], Кохно А.В.[1,2], Мазуров А.В.[3]

МАКРОТРОМБОЦИТАРНАЯ ТРОМБОЦИТОПАТИЯ С СОЧЕТАННЫМ ДЕФИЦИТОМ Р-СЕЛЕКТИНА, ФАКТОРА X И ФАКТОРА XIII (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России

Введение. Диагностика тромбоцитопатий основывается на определении патологии рецепторов (гликопротеинов) тромбоцитов, дефицита 3-го пластиночного фактора (фосфатидилсерина), дефицита альфа- и плотных гранул тромбоцитов, нарушений реакций активации тромбоцитов.

Цель работы. Представить редкий случай макротромбоцитарной тромбоцитопатии в сочетание с дефицитом Р-селектина тромбоцитов и дефицитом факторов свертывания крови X и XIII при сохранении альфа-гранул у пациента с геморрагическим синдромом.

Материалы и материалы. В исследовании использовали: клинический анализ периферической крови; морфометрия тромбоцитов в мазке крови при световой микроскопии; определение факторов свертывания крови; агрегация тромбоцитов с коллагеном, АДФ, ристомицином, адреналином. Проточная цитометрия: гликопротеин Ib (CD42b), интегрин αIIbβ3 (по антигену CD61), плотные гранулы (мепакрин), Р-селектин альфа-гранул (CD62p), аннексин V.

Результаты и обсуждение. Пациент К.М.Т., 20 лет с детства страдает рецидивирующими массивными носовыми кровотечениями из разных носовых ходов. В гемограмме лейкоциты — 4,75; гемоглобин — 143 г/л; эритроциты — 6,8; тромбоциты — 201 тыс.; п/я + с/я — 62%, лимф — 30%, мон — 3%. Протромбин по Квику — 91%; МНО — 1,1; фибриноген по Клауссу-2 — 19 г/л л; АЧТВ — 38,98 с (норма 25,1–36,5 с); тромбиновое время — 15,4 с; антитромбин III — 113,0%; XII-а зависимый фибринолиз — 18 мин.; (норма 4–12 мин.); D-димер — 12 нг/мл; фактор VIII — 135,1%; фактор X — 67,3% (норма 77–131%); фактор IX — 76,2%; фактор II — 89,6%; фактор V — 102,4%;

фактор VII — 89,8%; фактор XI — 90,5%; фактор XII — 52,9% фактор XIII — 70% (норма 75,2–154,8%). Агрегация тромбоцитов: с АДФ — 87%, с ристомицином — 93%, с коллагеном — 85%, с адреналином — 86%, фактор Виллебранда (антиген) — 93,3%; ристоцетин кофакторная активность фактора Виллебранда — 98,2%. Функциональная активность тромбоцитов: GPIb — в норме. GPIIb/IIIa — в норме, связывание с Рас-1 — в норме. Количество плотных гранул по флуоресценции мепакрина до и после активации увеличено, индекс активации плотных гранул не изменен, объем секреции плотных гранул увеличен. Р-селектин снижен. При световой морфометрии тромбоцитов определялось большое количество крупных тромбоцитов — 3,50–4,0 мкр, около 5% гигантские тромбоциты — 5–7 мкр. В тромбоцитах присутствовало большое количество альфа-гранул. Установлен диагноз — наследственная макротромбоцитарная тромбоцитопатия без морфологических признаков отсутствия альфа-гранул в сочетании с дефицитом Р-селектина тромбоцитов и факторов свертывания X и XIII. Необходимо подчеркнуть, что функция-агрегация тромбоцитов в ответ на добавление АДФ, ристоцетина, коллагена, адреналина была в норме. В доступной нам литературе подобного описания сочетания макротромбоцитрарной тромбоцитопатии с дефицитом Р-селектина и факторов свертывания X и XIII не встречалось.

Заключение. Данное наблюдение показывает, что при выраженном геморрагическом синдроме необходимо исследовать показатели не только коагуляционного, но и тромбоцитарного гемостаза, включая определение функциональной активности тромбоцитов с использованием проточной цитометрии.

Васильева В.А.[1], Дубова О.Е.[1], Рисинская Н.В.[1], Анна А.Ю.[1], Кузьмина Л.А.[1], Судариков А.Б.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РЕВЕРСИЯ ХИМЕРИЗМА К ПЕРВОМУ ДОНОРУ КАК ИСХОД ОТТОРЖЕНИЯ ВТОРОЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

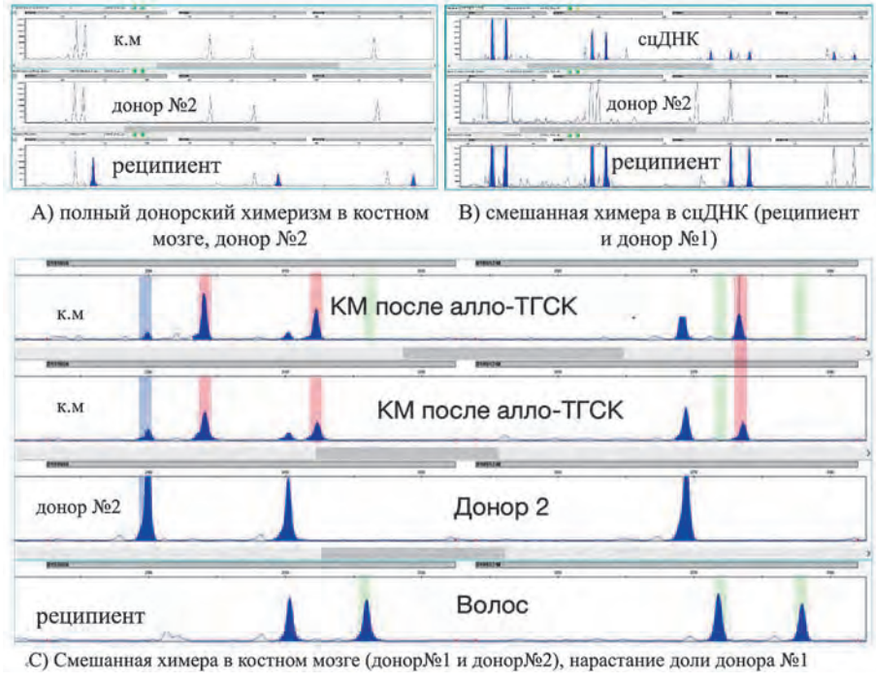
Введение. Отторжение трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) представляет собой редкое, но клинически значимое осложнение, особенно при повторных трансплантациях. Случаи полного возврата гемопоэза к первому донору после второй алло-ТГСК в литературе практически не зафиксированы.

Цель работы. Описание клинического случая реверсии гемопоэза к первому донору после второй алло-ТГСК от второго донора.

Материалы и методы. Пациентке Г., 17 лет, в 2012 г. диагностирован острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) с мутациями *FLT3-ITD* и *NPM1*. На фоне проведенной по месту жительства химиотерапии была достигнута ремиссия, после чего выполнена первая алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора № 1. В апреле 2023 г. пациентка обратилась в НМИЦ гематологии в связи с изменением в анализах крови, выявлен поздний рецидив ОМЛ (*FLT3-TKD* и *FLT3-ITD*). По месту жительства проводили ПХТ с применением мидостаурина, достигнута молекулярная ремиссия заболевания и 27.07.2023 проведена вторая алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора № 2. На +14 день отмечено восстановление кроветворения. В последующие контрольные сроки сохранялись ремиссия заболевания и полный донорский химеризм от донора № 2. На сроке +3 месяца после алло-ТГСК в НМИЦ гематологии при исследовании костного мозга выявлены бластные клетки — 1,2%, примеси реципиента не обнаружено, МОБ отрицательная (рис. А). Однако анализ свободной циркулирующей ДНК (сцДНК) выявил более 50% ДНК хозяйского происхождения и STR-профиль, не соответствующий донору №2 (рис. В). На +4 месяца после алло-ТГСК появились цитопения, ПЦР на вирусы герпес-группы — отрицательная. В связи с нарастанием цитопении обратилась в НМИЦ гематологии. Пункция костного мозга 30.11.2023: гипоклеточный пунктат. Химеризм: клетки донора № 2 — 25%, клетки «второго лица» — 75%, несовпадающего с реципиентом и донором № 2 (рис. С). Для исключения лабораторной ошибки исследована собственная ДНК, выделенная из волосяных луковиц. Позднее прослежено последовательное нарастание химеризма этого «второго лица», впоследствии идентифицированного как донор № 1. Данных за вирусный генез цитопении и рецидив заболевания не выявлено. В связи с отторжением трансплантата донора № 2 и доминантным восстановлением химеризма донора № 1 на фоне панцитопении было принято решение о необходимости трансфузии селектированных CD34⁺ клеток от донора № 1. 15.01.2024 пациентке перелиты селектированные CD34⁺ клетки. Отмечено восстановление кроветворения, сохраняется ремиссия заболевания, полный донорский химеризм (донор № 1).

Результаты и обсуждение. Представлен уникальный случай восстановления полного донорского кроветворения от первого донора после отторжения трансплантата второго донора при повторной алло-ТГСК. Впервые ДНК донора № 1 была выявлена в сцДНК на фоне полного химеризма донора № 2 в костном мозге, это подчеркивает диагностическую ценность сцДНК для раннего выявления нарушений химеризма.

Заключение. Данный случай демонстрирует возможность восстановления донорского кроветворения от первого донора после отторжения второго трансплантата.



А) полный донорский химеризм в костном мозге, донор №2

В) смешанная химера в сцДНК (реципиент и донор №1)

С) Смешанная химера в костном мозге (донор№1 и донор№2), нарастание доли донора №1

Рис. Мониторинг химеризма пациента Г. методом STR-ПЦР

Васильева В.А.[1], Кузьмина Л.А.[1], Борисова Ю.В.[1], Королева О.М.[1], Довыденко М.В.[1], Покровская О.С.[1], Дроков М.Ю.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ХРОНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» В ЭРУ ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ

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

Введение. Хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) остается одним из ведущих факторов поздней заболеваемости после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Широкое внедрение посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) существенно изменило структуру трансплантации, однако влияние данного подхода на частоту и выраженность хрРТПХ продолжает изучаться.

Цель работы. Оценить частоту, клинические проявления и исходы хрРТПХ у пациентов, перенесших алло-ТГСК с индукцией толерантности ПТ-ЦФ.

Материалы и методы. В исследование включены 565 пациентов, которым была выполнена 671 алло-ТГСК в период с января 2019 по июнь 2025 г. Медиана возраста больных составила 39 (18–66) лет. Соотношение мужчин и женщин было составило 46,5 и 53,5% соответственно. Наибольшую долю составили пациенты с острыми лейкозами *n* = 388 (68,7%). У 65 (11,5%) пациентов был миелодиспластический синдром, 71 (12,5%) — лимфопролиферативное заболевание, 22 (3,9%) — миелопролиферативное заболевание, а у 19 (3,4%) была апластическая анемия. Во всех случаях в качестве индуктора толерантности использовался ПТ-ЦФ — в монорежиме, в сочетании с ингибиторами кальциневрина ± ММФ, или в сочетании с руксолитинибом. Доза ЦФ была 100 или 50 мг/кг. Основным источником трансплантата были гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) периферической крови — 660 (98,3%) алло-ТГСК. Преобладали пациенты после первой алло-ТГСК — 84,7%, а также после ТГСК от гаплоидентичных доноров — 40,8%.

Результаты и обсуждение. Хроническая РТПХ в соответствии с критериями NIH 2014 диагностирована у 183 пациентов. Накопленная частота развития хрРТПХ в течение 3-х лет составила 33,5%, а вероятность развития была выше и составила 40%. Были проанализированы накопленная частота, вероятность развития хрРТПХ и накопленная инцидентность смерти до развития хрРТПХ в зависимости от вида алло-ТГСК (рис. 1, табл.). У больных с несовместимыми алло-ТГСК (как неродственной, так и гаплоидентичной) наблюдалась более высокая накопленная инцидентность смерти до развития хрРТПХ, что объясняет более низкую фактическую накопленную частоту хрРТПХ по сравнению с гипотетической вероятностью. Легкая степень тяжести хрРТПХ выявлена у 53 (29%), умеренная — 56 (30,6%), тяжелая — 74 (40,4%) пациентов. Наиболее частыми локализациями были изменения в полости рта у 143 (78,1%) пациентов, кожные проявления у 121 (66,1%), поражение глаз у 63 (34,4%) пациентов. Системную иммуносупрессивную терапию получил 131 пациент. Общая выживаемость (ОВ) пациентов в зависимости от тяжести хрРТПХ представлена на рис. 2. Несмотря на тяжесть осложнения, даже при тяжелой степени хрРТПХ ОВ составила 83%. Наилучшая 5-летняя ОВ отмечена у пациентов с умеренной степенью хрРТПХ — 91%.

Заключение. По результатам нашего исследования 3-летняя общая частота развития хрРТПХ составила 33,5%, при этом наиболее часто регистрировалась тяжелая степень хрРТПХ — 40,4% пациентов. Самыми распространенными локализациями поражения были полость рта, кожа и органы зрения. Системную иммуносупрессивную терапию получил 131 пациент с хрРТПХ. Наилучшая 5-летняя ОВ отмечена у пациентов с умеренной степенью хрРТПХ и составила 91%.

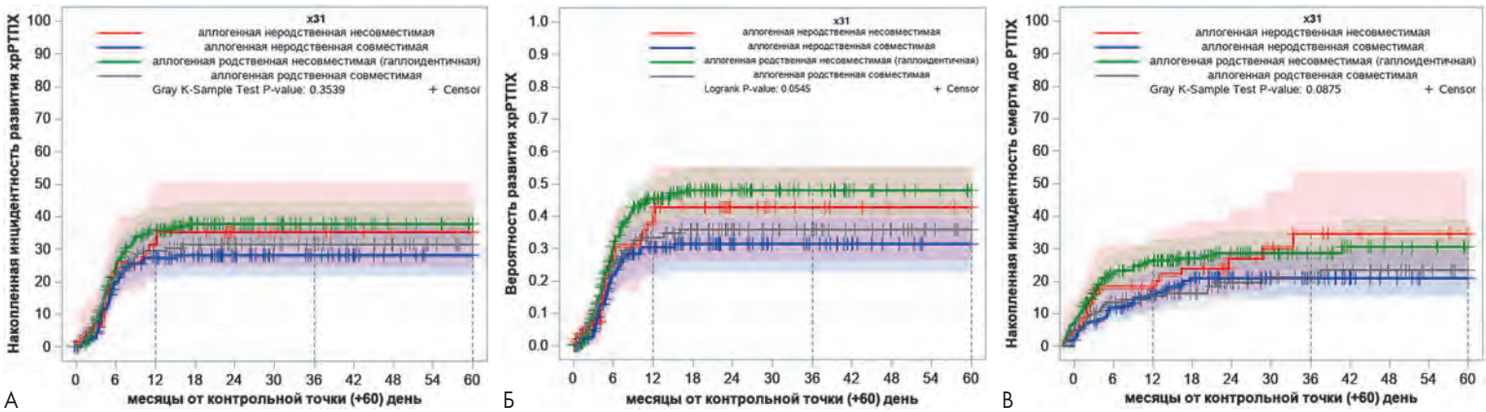


Рис. 1. Накопленная частота (А) и вероятность развития хрРТПХ (Б) в зависимости от вида алло-ТГСК, накопленная инцидентность смерти до развития хрРТПХ в зависимости от вида алло-ТГСК (В)

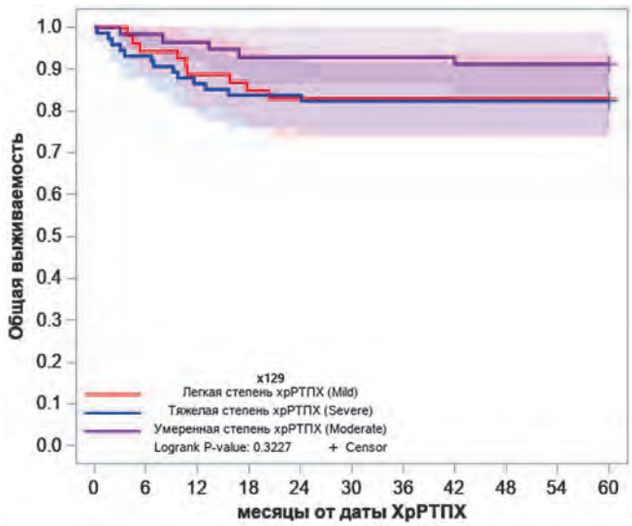


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от степени тяжести хрРТПХ

Таблица. Трехлетняя накопленная частота и вероятность развития хрРТПХ в зависимости от вида алло-ТГСК, накопленная инцидентность смерти до развития хрРТПХ в зависимости от вида алло-ТГСК

	Родственная совместимая алло-ТГСК	Гапло-идентич-ная ТГСК	Неродственная совместимая алло-ТГСК	Неродственная несовместимая алло-ТГСК
3-летняя накопленная инцидентность развития хрРТПХ	31,40%	37,60%	28,10%	35,30%
3-летняя вероятность развития	36%	48%	32%	43%
3-летняя накопленная инцидентность смерти до развития хрРТПХ	21,20%	28,60%	21,10%	34,70%

Васильева В.А.[1], Королева О.М.[1], Баксанов Т.М.[1], Борисова Ю.В.[1], Овсянникова Л.С.[1], Падерина А.С.[1], Андреенко А.И.[1], Омарова Ф.А.[1], Дубняк Д.С.[1], Масликова У.В.[1], Кузьмина Л.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РОЛЬ FLT3-ИНГИБИТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВА FLT3-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с мутацией *FLT3* остается одной из наиболее неблагоприятных форм заболевания, характеризующейся высоким риском ранних рецидивов даже после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Посттрансплантационная терапия *FLT3*-ингибиторами рассматривается как перспективный подход к снижению риска рецидива

Цель работы. Продемонстрировать эффективность посттрансплантационной терапии *FLT3*-ингибиторами у пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов ОМЛ с мутацией *FLT3*, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с января 2020 г. по декабрь 2024 г. Посттрансплантационную терапию *FLT3*-ингибиторами получали 25 больных (мидостаурин — 17, гилтеритиниб — 4, сорафениб — 4), 3 получали альтернативные схемы (азацитидин + венетоклакс ± ТЛД), наблюдались без поддерживающей терапии 22 пациента. Характеристика больных представлена в таблице. Медиана времени до назначения посттрансплантационной терапии составила 83 дня. Терапия завершена у 19 больных (в том числе у двух с альтернативной схемой), медиана длительность терапии составила 18,4 мес. (1,9–37,3). Анализ безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) проводился с использованием landmark-анализа с отсечкой 83 дня.

Результаты и обсуждение. Рецидив заболевания развился у 15 больных: у 10 пациентов без профилактической терапии и у 5 в группах с профилактикой рецидива, 1-летняя БРВ была выше в группе с применением *FLT3*-ингибиторов 96% против 73,3% в группе без использования профилактической терапии ($p = 0{,}0635$) (рис. 1). Погибло 13 больных, основной причиной смерти был рецидив заболевания ($n = 9$). Однолетняя ОВ в группе с применением *FLT3*-ингибиторов была значимо выше и составила 100% против 65 % в группе без профилактики (рис. 2).

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности *FLT3*-ингибиторной профилактики после алло-ТГСК и ее клинической значимости даже у пациентов с исходно неблагоприятными характеристиками.

Таблица. Характеристика больных ОМЛ с *FLT3*-мутацией после алло-ТГСК

		Профилактика *FLT3*-ингибиторам ($n = 25$)	Без профилактики ($n = 22$)	Профилактика альтернативными схемами ($n = 3$)	*p*
Группа прогноза по ELN 2022	промежуточная	18	21	3	0,1115
	неблагоприятная	7	0	0	
	нет данных	0	1	0	
Статус ОМЛ до алло-ТГСК	ПР1	22	15	2	0,5239
	ПР2 и более	2	5	1	
	прогрессия	1	2	0	
МОБ статус до алло-ТГСК	отр	22	17	0	< .0001
	пол	3	5	3	
Использование *FLT3*-ингибиторов до алло-ТГСК	да	20	14	1	< .0001
	нет	5	8	2	
Вид алло-ТГСК	совместимая родственная	7	7	2	0,0065
	гаплоидентичная	10	7	0	
	неродственная совместимая	5	5	0	
	неродственная несовместимая	3	3	1	

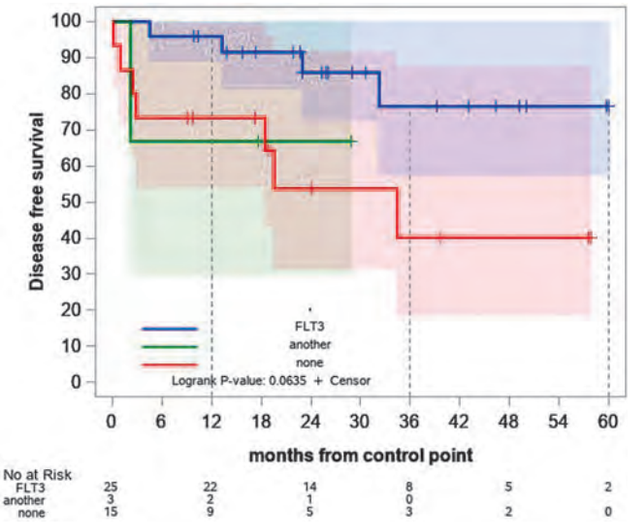


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных ОМЛ с *FLT3*-мутацией после алло-ТГСК

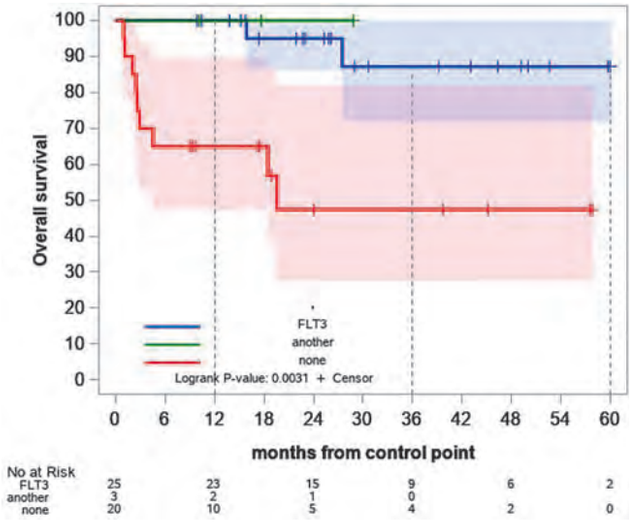


Рис. 2. Общая выживаемость больных ОМЛ с *FLT3*-мутацией после алло-ТГСК

Васильева Л.А., Борцова М.А., Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Ломаиа Е.Г.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

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

Введение. Данные о трансплантации сердца (ТС) у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) ограниченны.

Цель работы. Представить клинический случай успешной ТС у пациентки 47 лет с постинфарктным кардиосклерозом с исходом в дилатацию камер сердца, резким снижением фракции выброса (ФВ), развитием клиники терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне верифицированной эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ).

Материалы и методы. На момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» пациентка с ишемической болезнью сердца (повторные инфаркты миокарда (ИМ) тромботического генеза, первый ИМ в 32-летнем возрасте), снижением ФВ левого желудочка (ЛЖ) до 21%, конечным диастолическим объемом 220 мл, TAPSE 14 мм, относительной трикуспидальной недостаточностью 3–4-й степени, сохранением клиники терминальной бивентрикулярной ХСН 4-го функционального класса, сердечной астмой, гидротораксом,

гидроперикардом, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, с инотропной зависимостью. Единственным возможным методом лечения является ТС. При поступлении выявлены тромбозы вен нижних конечностей, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, тромб ЛЖ. За время госпитализации отсутствие изменений в клиническом анализе крови, однако в анамнезе повышение тромбоцитов до 500×10^9/л.

Результаты и обсуждение. Проводилось комплексное дообследование, по результатам анализов крови выявлена мутация *JAK2V617+*, мутация *F5* (Лейден) в гетерозиготной форме. По результатам гистологического исследования трепанобиопсии костного мозга: нормоцеллюлярный костный мозг, значительно повышена общая численность мегакариоцитов. Видимые мегакариоциты различных размеров с крупными ядрами, имеет место пул крупных зрелых клеток с дольчатыми сегментированными ядрами, что соответствует эссенциальной тромбоцитемии. На основании проведенного обследования поставлен диагноз: миелопролиферативное новообразование, *JAK2V617+*, эссенциальная тромбоцитемия. Мутация *F5* (Лейден) в гетерозиготной форме. Согласно шкале IPSET пациентка относится к высокому риску тромбозов, в связи с чем была назначена комбинация дезагрегантных и антикоагулянтных препаратов в сочетании с циторедуктивной терапией гидроксимочевиной. Риск смертельного исхода у пациентки — промежуточный, медиана выживаемости составляет 24,5 года. Риск трансформации в миелофиброз или острый лейкоз низкий. Комиссией по ТС, включающей онкогематологов, было принято решение о возможности ТС. Пациентке была выполнена ТС, в послеоперационном периоде без геморрагических, тромбоэмболических осложнений, в клиническом анализе крови нормоцитоз. Длительность наблюдения к настоящему времени 6 месяцев.

Заключение. У молодых пациентов с тромботическими событиями необходим поиск факторов риска тромбофилий, в том числе *JAK2V617F+*-ассоциированных МПЗ. Эссенциальная тромбоцитемия — ХМПЗ с благоприятным прогнозом, однако с высоким риском артериальных и венозных тромбозов, что требует максимальной коррекции всех возможных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. ТС не противопоказана пациентам с эссенциальной тромбоцитемией при условии командного ведения пациента с участием онкогематолога.

Вдовин В.М.[1], Момот А.П.[2], Шахматов И.И.[1]

КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКЗОГЕННОГО ФИБРИН-МОНОМЕРА В МОДЕЛИ ДОЗИРОВАННОЙ ТРАВМЫ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВАРФАРИН-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящем исследовании представлены результаты проверки гипотезы о наличии у фибрин-мономера (ФМ), системно введенного в малой дозе (0,25 мг/кг), кровоостанавливающего действия на фоне снижения гемостатического потенциала крови при приеме варфарина. Предварительно проведенные исследования на интактных животных продемонстрировали эффективность и безопасность применения низкодозированного ФМ для минимизации посттравматической кровопотери (ПТК).

Цель работы. Оценить гемостатические, гемостазиологические и морфологические эффекты ФМ при его внутривенном введении у предварительно варфаринизированных животных после дозированной травмы печени.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 43 кроликах породы «Шиншилла», весом 3,0–4,5 кг. Гипокоагуляцию обеспечивали приемом *per os* варфарина (0,4–0,5 мг/кг/сут. в течение 14 дней) до достижения МНО более 2,0. Для минимизации ПТК за 1 час до нанесения стандартизированной травмы печени в/в вводили ФМ (0,25 мг/кг, n = 16) или концентрат факторов протромбинового комплекса (КФПК) (40 МЕ/кг, n = 14), в сравнении с плацебо (ПЛ) (3,75-М раствор мочевины, входящий в состав ФМ, 0,5 мл, n = 13). ПТК оценивали в % от расчетного объема циркулирующей крови. Учитывались параметры коагулограммы, калиброванной тромбографии и тромбоэластометрии. После спонтанной остановки кровотечения из раны забиралась прираневая ткань печени для гистологических исследований.

Результаты и обсуждение. Применение ФМ у варфаринизированных животных оказывало гемостатический эффект, который был сопоставим с результатом применения КФПК (уменьшение ПТК в 6,3 и 12,2 раза в сравнении с ПЛ, соответственно; $p < 0{,}0001$). После введения ФМ и КФПК наблюдалось интенсивное фибринообразование на раневой поверхности (увеличение толщины тромбомасс в 4,0 и 3,1 раза в сравнении с ПЛ, соответственно; $p < 0{,}0001$), способствующее уменьшению ПТК. В этот процесс активно вовлекались тромбоциты, способствуя снижению их количества в просвете прираневых сосудов (в 1,7 раза в сравнении с ПЛ; $p < 0{,}0002$). После введения ФМ не было отмечено каких-либо изменений со стороны системных гемостатических реакции в крови в отличие от КФПК. Последний приводил к нормализации параметров тромбоэластометрии и коррекции гипокоагуляционного сдвига по данным МНО. Как известно, гемостатическое действие КФПК связано с реверсией эффекта варфарина через восполнение дефицита факторов протромбинового комплекса. Можно обратить внимание, что ФМ не корригировал гипокоагуляционный сдвиг в примененных методах исследования системы гемостаза. Это указывает на наличие иных механизмов действия ФМ, которые пока не до конца установлены.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую гемостатическую активность низкодозированного ФМ в условиях коагулопатии, обусловленной приемом варфарина. Этот феномен дает новые возможности к изучению ранее не известных механизмов остановки кровотечений.

Винникова А.Б.[1], Гальцева И.В.[2], Грачев А.Е.[1], Никифорова К.А.[1], Капранов Н.М.[1], Цой Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Старченко С.Э.[1], Грибанова Е.О.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2], Джулакян У.Л.[1,2]

ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИКА ОСТАТОЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА, ОПРЕДЕЛЯЕМОГО МЕТОДОМ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ (МПЦ), ПРИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

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

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — это редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией лимфоцитами и плазматическими клетками костного мозга, секретирующими моноклональный иммуноглобулин М (IgM). Доказана значимость мониторинга минимальной остаточной болезни методом МПЦ у пациентов с острыми лейкозами, лимфомами, множественной миеломой. Однако отсутствуют четкие данные об особенностях остаточного опухолевого клона при МВ.

Цель работы. Изучить особенности и динамику опухолевого клона у пациентов с МВ.

Материалы и методы. В ретроспективно-проспективное исследование включено 70 пациентов с установленным диагнозом МВ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и проходивших программную терапию с 2018–2025 гг. 45 (65%) мужчин и 25 (35%) женщин в возрасте от 23 до 77 лет (медиана 57 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с международными критериями (2-IWWM 2002 г., NCCN 2025 г.). Всем пациентам в дебюте заболевания и на разных этапах терапии проводился анализ клеток костного мозга 13-цветной МПЦ с использованием антител к следующим антигенам: CD19, CD22, CD20, CD45, CD38, CD138, CD27, цитоплазматические антигены-Lambda

Каппа IgM. Терапия проводилась по протоколам, разработанным в НМИЦ гематологии (R-EPOCH/R-BAC с ибрутинибом, RBBD) и по стандартным схемам (RB), 23 пациентам выполнена ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. На основании наличия/отсутствия остаточных аберрантных В- и плазматических клеток пациенты были разделены на 4 группы: МОБ-/- (МОБ-негативный статус по двум популяциям), МОБ± (аберрантные В клетки–, плазматические клетки+), МОБ± (позитивный статус по двум популяциям), МОБ± (В клетки+, плазматические клетки–). На +1 месяц после окончания индукционной терапии МОБ негативный статус по двум популяциям достигнут у 24% пациентов, у 56 % персистируют только плазматические клетки — МОБ±, у 18% выявлены обе популяции МОБ+/+ и у 1,5% — только В-клетки. Популяция В-клеток статистически значимо снизилась на 3,36 $\log_{10}$, что соответствует уменьшению в 2290 раз ~99,96 % к +1 месяцу после окончания индукционной терапии (рис. a). Редукция аберрантных плазматических клеток происходит медленнее, чем аберрантных В-клеток: обнаружено статистически значимое снижение количества аберрантных плазматических на 0,59 $\log_{10}$, что соответствует уменьшению примерно в 3,85 раза, ~74% к первому месяцу после окончания индукционной терапии (рис. b).

Заключение. Остаточный опухолевый клон при МВ может быть представлен тремя вариантами опухолевых популяций: только аберрантными В-клетками, только аберрантными плазматическими клетками, а также обеими популяциями В- и плазматических клеток. Выявлено, что скорость редукции аберрантных В-клеток в 1,4 раза быстрее, чем плазматических клеток, на +1 месяц после окончания индукционной терапии.

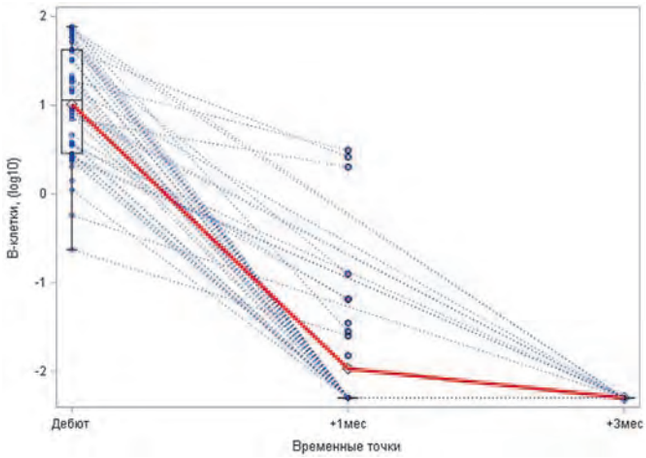


Рис. a. Динамика аберрантной популяции В-клеток у пациентов с МВ в течение терапии

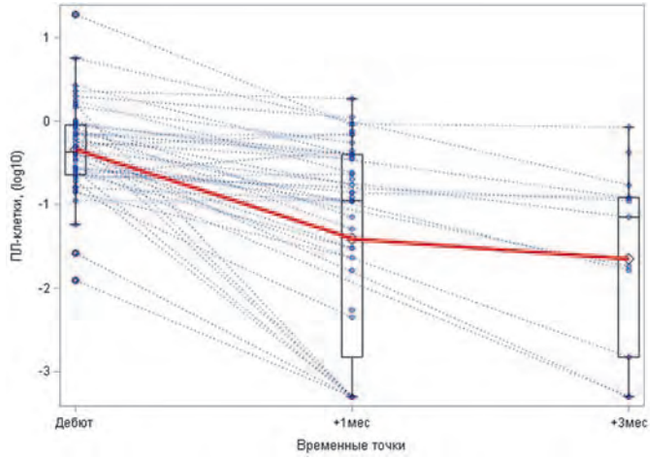


Рис. b. Динамика аберрантной популяции плазматических клеток у больных МВ в течение терапии

Винникова А.Б.[1], Гальцева И.В.[1], Грачев А.Е.[1], Никифорова К.А.[1], Капранов Н.М.[1], Цой Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Старченко С.Э.[1], Джулакян У.Л.[1,2], Грибанова Е.О.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ, ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ МЕТОДОМ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ, ПРИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

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

Введение. Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) характеризуется индолентным течением. На стандартных схемах терапии 5-летняя общая выживаемость у пациентов из группы высокого риска составляет 36%, из группы низкого риска — 86%. Однако полного ответа достигает 7% пациентов. Важным для исследования аспектом является определение прогностически значимого фактора, который можно учитывать при изменении стратегии лечения. У пациентов с заболеваниями системы крови для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) используется метод многоцветной проточной цитометрии МПЦ. При МВ опубликованы только единичные зарубежные исследования, посвященные значимости мониторинга остаточного опухолевого клона.

Цель работы. Изучить связь остаточного опухолевого клона с вероятностью прогрессии у пациентов с МВ.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов, которым за период с 2017 по 2025 год в НМИЦ гематологии установлен диагноз и проведена терапия по протоколам, разработанным в НМИЦ гематологии (R-EPOCH/R-BAC с ибрутинибом, RBBD) и по стандартным схемам (RB), 23 пациентам выполнена ауто-ТГСК. Медиана возраста составила 57 лет (23–77), соотношение мужчин и женщин — 2:1. С целью мониторинга минимального остаточной болезни проведено иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга методом МПЦ. Панель для мониторинга МОБ включала антитела к CD19, CD20, CD22, CD27, CD38, CD45 и CD138, для внутриклеточного окрашивания использовались антитела к ЛЦИ (κ, λ) и IgM. В результате анализа пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия/отсутствия остаточных аберрантных В- и плазматических клеток: МОБ-/- (МОБ-негативный статус по двум популяциям), МОБ± (аберрантные В клетки–, плазматические клетки+), МОБ+/+ (позитивный статус по двум популяциям), МОБ± (В клетки+, плазматические клетки–).

Результаты и обсуждение. На +1 месяц после окончания индукционной терапии МОБ-негативный статус по двум популяциям достигнут у 24% пациентов, МОБ-позитивный статус сохранялся у 76%. Была установлена статистически значимая разница в вероятности прогрессии у пациентов с МОБ-негативным по двум популяциям и МОБ-позитивным статусом в трех группах (В- ПК+, В+ ПК-, В+ ПК+). Так, вероятность прогрессии к 3-му году от 1-го измерения МОБ у пациентов с МОБ+/+ статусом составила 17% и возросла до 20% к 4-му году, у пациентов с МОБ-/- статусом прогрессии отсутствовали (рис.).

Заключение. Измерение МОБ методом МПЦ у пациентов с МВ является индикатором ответа на терапию и предиктором прогрессии. Вероятность прогрессии больше у пациентов с МОБ положительным статусом в любом сочетании (В- ПК+, В+ ПК-, В+ ПК+), чем в группе пациентов с МОБ-/-.

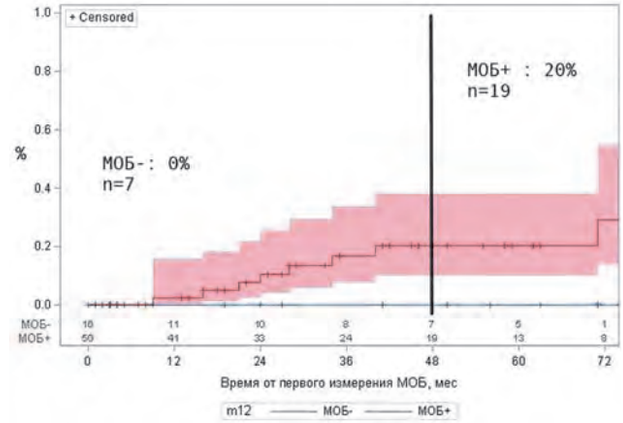


Рис. Вероятность прогрессии у пациентов с МВ (на +1 месяц после окончания индукции): МОБ-/- и МОБ+ (В- ПК+, В+ ПК-, В+ ПК+)

Виноградов А.В.[1], Анисимова И.В.[1], Константинова Т.С.[1], Сазонов С.В.[2]

ДЕТЕКЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ ВЗРОСЛЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ: ОПЫТ СВЕРДЛОВСКОГО ОБЛАСТНОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

[1]ГАУЗ СО «СОКБ № 1»; [2]ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России

Введение. Стратификация риска при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) с использованием молекулярно-генетических методов является эффективным подходом для персонализации химиотерапевтических схем, включающих применение таргетных лекарственных препаратов, и определения медицинских показаний к трансплантации костного мозга. Это позволяет решать задачи по повышению ожидаемой продолжительности жизни в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» у пациентов онкогематологического профиля.

Цель работы. Охарактеризовать результаты детекции у взрослых больных ОМЛ генетических аномалий с использованием молекулярно-генетических методов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты детекции генетических аномалий методом полимеразной цепной реакции и фрагментного анализа у 47 взрослых пациентов с ОМЛ, проходивших обследование в Свердловском областном гематологическом центре в 2024 г. Средний возраст больных составил 56,7 года. Молекулярно-генетические исследования включали детекцию химерных транскриптов BCR–ABL, PML–RARa, CBFB–MYH11, RUNX1–RUNXT1, MLL–MLLT3, MLL–MLLT10, DEK–NUP214, генных мутаций *FLT3-ITD, FLT3-TKD D835* и *NPM1*.

Результаты и обсуждение. Эффективность используемой генодиагностической панели составила 38,3%, то есть в 18 исследуемых пробах были выявлены те или иные генетические аномалии, имеющие значение для выбора лечебной опции и прогноза ОМЛ. Среди них наиболее часто определялись генные мутации *FLT3* (14,9%), *NPM1* (10,6%), а также химерный транскрипт PML-RARa, характерный для острого промиелоцитарного лейкоза (10,6%). С меньшей частотой выявлялись транскрипты RUNX1–RUNXT1, соответствующий транслокации t(8;21), и CBFB–MYH11, формирующийся в результате инверсии хромосомы 16, — в двух (4,3%) и одном (2,1%) случаях соответственно. Химерные транскрипты BCR–ABL и MLL–MLLT1, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, определялись в 4,3 и 2,1% наблюдений соответственно. В пяти пробах (10,6%) были одновременно выявлены по две генетические аномалии, одна из которых во всех случаях была представлена мутацией в гене *FLT3*, а вторая соответственно в 3 случаях — инсерцией NPM1 (6,4%), по одному (2,1%) — RUNX1–RUNXT1 и PML–RARa bcr3. В соответствии с прогностической стратификацией, принятой в федеральных клинических рекомендациях по ОМЛ, в результате молекулярно-генетических исследований благоприятный прогноз определен у 10 пациентов (21,3%), промежуточный — у 3 (6,4%), неблагоприятный — у 5 (10,6%). Среди них больные с мутациями BCR–ABL, FLT3 и PML–RARa имели показания к таргетной терапии. Пациенты с неблагоприятным и промежуточным прогнозом ОМЛ, в свою очередь, рассматриваются как кандидаты к аллогенной трансплантации костного мозга (с учетом ограничений по возрасту и коморбидности).

Заключение. Таким образом, применяемая в Свердловском областном гематологическом центре молекулярно-диагностическая панель позволяет эффективно стратифицировать прогноз в 38,3% случаев ОМЛ взрослых. По результатам детекции преобладают генетические аномалии, ассоциированные с благоприятным прогнозом ОМЛ, за счет мутаций гена *NPM1* и PML–RARa.

Витер М.Е.[1], Магомедова А.У.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Ковригина А.М.[1], Балаянц В.А.[1], Обухова Т.Н.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

СЛУЧАЙ САРКОМЫ КАПОШИ, ВЫЗВАННЫЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ R-NIVO-CHP-BV, У ВИЧ-ОТРИЦАТЕЛЬНОГО БОЛЬНОГО ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

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

Введение. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) имеют повышенный риск развития вторичных злокачественных новообразований. Вторичные опухоли, возникающие на ранних этапах наблюдения, могут искажать оценку эффективности лечения основного заболевания. Представленный случай демонстрирует развитие саркомы Капоши после лечения у ВИЧ-негативного больного диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) EBV+, не ассоциированной с HHV-8.

Цель работы. Демонстрация клинического наблюдения развития саркомы Капоши у больного ДВККЛ EBV+.

Материалы и методы. В июне 2025 г. мужчине 72 лет диагностировали ДВККЛ EBV+. Дебют болезни с В-симптомов. В биохимическом анализе крови концентрация ЛДГ > нормы. По данным ПЭТ-КТ отмечались: конгломераты верхних яремных до 67×50×57 мм, SUVmax 16,88, надключичных 33×37 мм, SUVmax 14,27, подключичных лимфоузлов (ЛУ) слева, аксиллярных ЛУ справа до 25×42 мм, SUVmax 14,94, парастернальных слева 18×24 мм, SUVmax 13,14, подкаринальных 17×19 мм, SUVmax 12,47, преваскулярный справа 15×19 мм, SUVmax 10,60, ЛУ средостения 50×37×42 мм, SUVmax 10,93, ЛУ в корне левого легкого 82×80×62 мм, SUVmax 17,18, наружный подвздошный 26×38 мм, SUVmax 20,03 и паховый л/у слева 16×19 мм, SUVmax 8,49. Начали терапию R-CHP-ниволумаб-брентуксимаб ведотин (с учетом CD30+, PD-L1+) (R-CHP-Nivo-BV). В перерыве развился септический шок, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*, левосторонняя нижнедолевая пневмония с гидротораксом и дыхательной недостаточностью II ст. Учитывая развившиеся осложнения, 2-й курс включал R-Nivo-BV.

Результаты и обсуждение. По данным ПЭТ/КТ после 2-х курсов была выраженная положительная динамика: сохранялись аксиллярный ЛУ справа 25×17 мм с SUVmax 6,46; наружный подвздошный справа 20×12 мм с SUVmax 4,69 и паховый слева 14×9 мм с SUVmax 5,32. Третий курс терапии проведен в полном объеме, 4-й курс — R-Nivo-BV в связи с сохраняющейся пневмонией. При контрольном ПЭТ/КТ после 4-х курсов сохранялись ЛУ: аксиллярный справа 25×11 мм с SUVmax 3,86 и наружный подвздошный 17×10 мм с SUVmax 3,43 при SUVmax печени 3,21. Учитывая выраженную положительную динамику после 2-х курсов

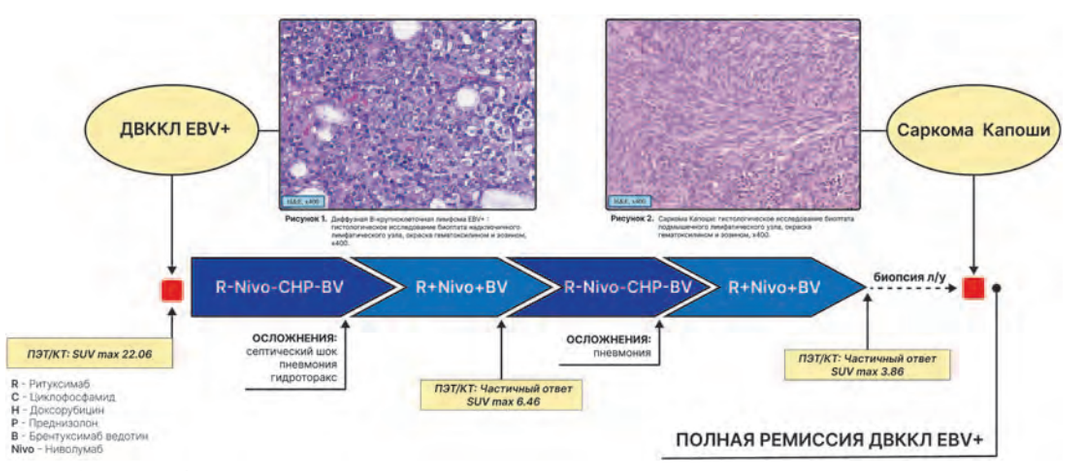


Рис. 1. Схема дообследования и лечения пациента

и невысокого SUVmax в подмышечном и паховом ЛУ, возникло сомнение в результатах терапии. В связи с этим выполнили биопсию правого аксиллярного ЛУ. При гистологическом исследовании — морфологическая и иммуногистохимическая (ИГХ) картина саркомы Капоши: CD34+, HHV-8+, SOX-10-, Melan A-, S100-. ИГХ архивных образцов ЛУ до начала лечения подтвердило отсутствие экспрессии HHV-8 опухолевыми клетками, что свидетельствовало о развитии саркомы Капоши на фоне вторичной иммуносупрессии после терапии ДВККЛ EBV+. ВИЧ-статус пациента сохранялся негативным на протяжении всего времени. В ходе дообследования установлена полная ремиссия ДВККЛ EBV+ после 4-х курсов иммунохимиотерапии, показаний для начала лечения саркомы Капоши нет, срок наблюдения — с сентября 2025 г.

Заключение. Описанный случай подчеркивает сложности дифференциальной диагностики между остаточными изменениями после лечения ЛПЗ и вторичными опухолями, акцентируя внимание на необходимости морфологической и ИГХ верификации остаточных образований при отсутствии ПР заболевания.

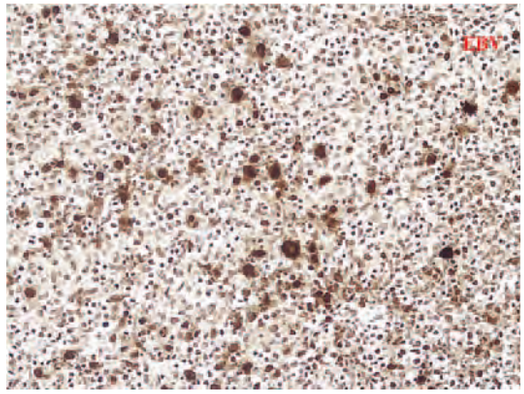


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование биоптата надключичного лимфатического узла: экспрессия EBV (LMP-1) опухолевыми клетками лимфоидного инфильтрата, ×200

Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование биоптата надключичного лимфатического узла: экспрессия PD-L1 — умеренная интенсивная мембранная реакция в более 30% позитивных опухолевых клеток лимфоидного инфильтрата, ×200

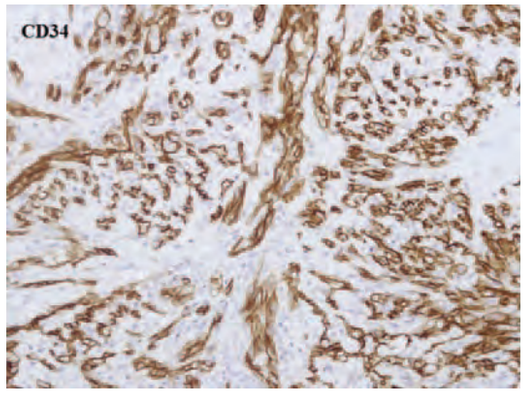


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата подмышечного лимфатического узла: экспрессия CD34 — мембранная реакция в веретенообразных опухолевых клетках, ×200

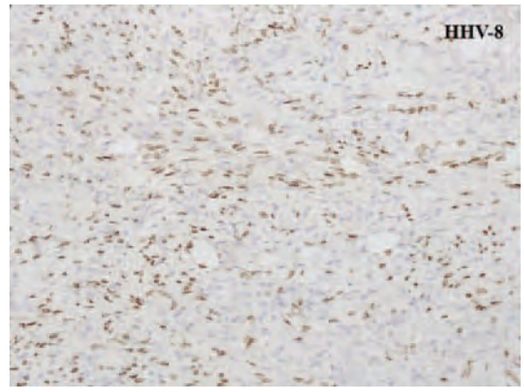


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование биоптата подмышечного лимфатического узла: экспрессия HHV-8 — интенсивная мономорфная ядерная реакция в веретенообразных опухолевых клетках, ×200

Владовская М.Д., Витрищак А.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Ермолина В.В., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Быкова Т.А., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТАПА ПОДГОТОВКИ К АЛЛОГЕННОЙ ТГСК (ОПЫТ КЛИНИКИ НИИДОГиТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ ПСПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА)

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

Введение. Анализ подготовительного этапа алло-ТГСК затруднен, что связано с многообразием вариантов и процессов взаимодействия различных учреждений, реципиента, его семьи и потенциальных доноров. Важную роль играет развитие цифровизации взаимодействия в системе телемедицинских консультаций, медицинских информационных систем (МИС) медицинских организаций и Федерального регистра доноров костного мозга (ФРДКМ).

Цель работы. Оценить перспективы выполнения ТГСК и подготовительный этап у пациентов одного крупного трансплантационного центра.

Материалы и методы. Для выполнения работы использованы данные ФРДКМ, МИС ПСПбГМУ, госпитального регистра НИИДОГиТ за период 01.01.2023–01.11.2025 гг.

Результаты и обсуждение. Представлены сведения о 1930 пациентах НИИДОГиТ, признанных кандидатами для алло-ТГСК и зарегистрированных в ФРДКМ. Алло-ТГСК№1 выполнена у 755 (39%). Для 61% больных ТГСК либо остается на этапе планирования, либо не может быть выполнена. Нозологическая структура на момент регистрации пациента в ФРДК отличалась от таковой при выполнении алло-ТГСК (выше доля АА 9%/4%, МДС10%/8,5%, лимфомы 7%/3,2%, ниже доля ОЛ 55%/66,7%). Из 726 реципиентов, зарегистрированных в 2023 г в течение 1-го года, ТГСК выполнена у 199 (27,4%), 2-го года — у 118 (16,3%), 3-го — еще у 12 (1,7%); 397 пациентам (54,7%) не была выполнена. В таблице показано: 49% пациентов (948) не имели родственного донора, 22% (431) не имели ни родственного, ни совместимого неродственного донора (357 имели потенциального донора 9/10). Сроки проведения алло-ТГСК № 1 оценены у 444 больных в 2024–2025 гг. Время от первой консультации в клинике до ТГСК составило 16–4096 дней (медиана 189). В сроки <180 дней ТГСК выполнена у 188 пациентов (42,4%), 180–365 дней — у 167 (37,6%), в сроки >1 год — у 89 (20%). Самые большие сроки до ТГСК были при незлокачественных заболеваниях и злокачественных заболеваниях, при которых алло-ТГСК показана на более поздних этапах. Углубленная оценка данного этапа невозможна без выполнения анализа медицинских и социально-психологических причин. Сроки получения образцов крови для выполнения типирования варьировали от 0 до 3807 дней (медиана 21). У 9% пациентов образцы были

Таблица. Перспективы поиска донора по данным ФРДКМ у реципиентов НИИДОГиТ, зарегистрированных в период 2023–2025 гг.

Зарегистрировано реципиентов	Всего: **1930**		
Родственный донор	(+) **982**	(-) **948 (49%)**	
Неродственный донор 10/10		(+) **517**	(-) **431 (22,3%)**
Неродственный донор 9/10			(+) **357** / (-) **74 (3,8%)**

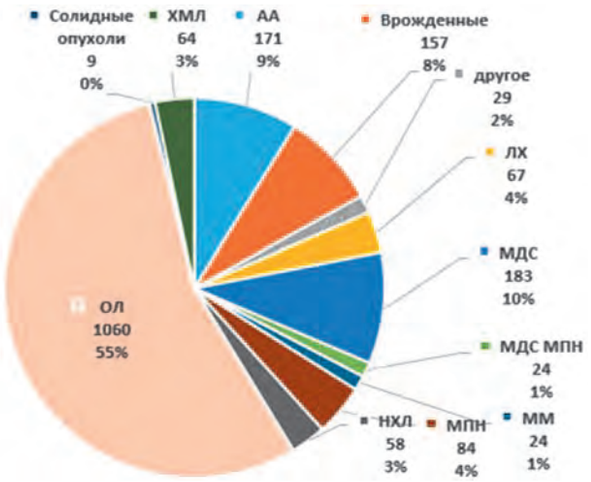


Рис. Распределение пациентов в зависимости от нозологии на момент регистрации в ФРДКМ

доставлены в лабораторию более чем через 6 месяцев. Оценка сроков от даты первичного типирования до даты алло-ТГСК № 1 позволяет судить о сроках поиска донора и подготовки реципиента. Медиана составила 161 день (максимально 2337). У 250 пациентов (56%) этот показатель был <180 дней, у 130 (29,3%) — от 6 мес. до года, у 64 (14,4%) >1 года. Причины задержки не были связаны с территориальной удаленностью. Наименьшими показатели были при о. лейкозах (медиана 144 дня, <180 дней — 66%, 180–365 дней — 25%, >1 года — 9% пациентов).

Заключение. Оценка подготовительного этапа крайне важна, т.к. только 45% реципиентов получили ТГСК в первые 1,5–2 года после определения показаний. Отсутствует возможность оценки эффективности ведения пациента и причин летальности в период организации алло-ТГСК. Требуются усилия для осуществления преемственности — единая система мониторинга в листе ожидания, автоматизация оповещения об изменении статуса пациента.

Власова Ю.Ю.[1], Ломаиа Е.Г.[2], Туркина А.Г.[3], Челышева Е.Ю.[3], Петрова А.Н.[3], Кузьмина Л.А.[3], Цвирко К.С.[1], Рудакова Т.А.[1], Алексеева Ю.А.[2], Катерина В.А.[1], Муслимова К.В.[1], Гиндина Т.Л.[1], Морозова Е.В.[1]

СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АСЦИМИНИБА В ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ)

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Предтрансплантационное применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) 2-го поколения не влияет на риск, связанный с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у реципиентов с ХМЛ (Niederwieser C., 2021). Данные по пациентам (пац.), получающим асциминиб (АСЦ) перед алло-ТГСК, ограничены. Кроме того, не решена проблема профилактики рецидивов после алло-ТГСК. Низкая частота нежелательных явлений (НЯ) подтверждает возможность использования АСЦ для профилактики рецидива (Fiona Fernando et al., 2023).

Цель работы. Оценить безопасность и эффективность применения АСЦ до и после алло-ТГСК у пац. с ХМЛ.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 36 пац. с ХМЛ из 3 клиник РФ, получавших АСЦ в рамках программы MAP (Novartis) в период 2019–2024 гг. 20 пац. получали АСЦ в качестве «бридж-терапии» перед алло-ТГСК, из них 13 пац. высокого риска продолжили лечение после трансплантации. 16 пац. получали АСЦ только после алло-ТГСК (7 — терапия минимальной остаточной болезни (МОБ), 9 — лечение рецидива). Характеристики группы «бридж-терапии» (n = 20): медиана (Me) возраста 38 лет; Me лечения АСЦ до алло-ТГСК 193 дня. 75% пац. имели в анамнезе фазу акселерации и бластного криза. Только 45% имели полный гематологический ответ (ПГО) до начала АСЦ. 85% имели мутации BCR::ABL1 (из них T315I — 13 пац.). 90% получали ≥3 ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) до АСЦ. 8 пац. имели предшествующую терапию понатинибом. Все пац. получили режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, посттрансплантационный циклофосфамид в 94% случаев.

Результаты и обсуждение. «Бридж-терапия»: после терапии АСЦ достигнуты следующие ответы: ПГО у 18 пац., из них полный цитогенетический ответ (ПЦО) — в 6 случаях, глубокий молекулярный ответ (MR4) — в 4-х. Нежелательные явления (НЯ) зафиксированы у 30% пац., но все смогли продолжить лечение. Me времени приживления трансплантата Д +19 (14–34). Первичная несостоятельность трансплантата зарегистрирована в 20% случаев, гипофункция — в 30%. Общая выживаемость (ОВ) через 1 год составила 72%. Частота рецидивов через 12 месяцев — 18%. Кумулятивная частота острой РТПХ (3–4 ст.) — 23%, хронической РТПХ — 36%. 15 пац. живы с, Me наблюдения после алло-ТГСК 430 дней (28–1036). В группе посттрансплантационного (ПТ) АСЦ медиана уровня BCR::ABL1 на старте составила 0,115% (0,0–53%). Превентивная терапия начиналась на Д +30–60. У 4 (13%) пац. суточная доза АСЦ составляла 20 мг, 11 (38%) пац. начали с 40 мг в сутки (деэскалация дозы из-за гипофункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде), 14 (48%) пац. — с 80 мг в сутки и 1 пац. — с 400 мг в сутки (рецидив с BCR:ABL1t315i). У 26 пац. (87%) не отмечено НЯ, и только у 4 (13%) развились НЯ (тромбоцитопения 3–4 ст.). 83% пац. достигли MR4.5 с Me 71 день (30–564). 23 (79%) пац. живы с Me наблюдения после алло-ТГСК 620 дней (104–5118). ОВ через 1 год в этой группе составила 87%.

Заключение. АСЦ эффективен в качестве «бридж-терапии» перед алло-ТГСК. Частота ПТ осложнений (рецидивы, РТПХ) сопоставима с ИТК2. Низкий профиль токсичности АСЦ и высокая эффективность в достижении MR4.5 доказывает возможность применения в ПТ периоде.

Вовченко А.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПЭТ-КТ С ^{18}F-ФДГ В ВЫЯВЛЕНИИ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Поражение костного мозга (КМ) при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) в настоящее время является считается одним из прогностических факторов, однако не существует единого мнения относительно выбора наилучшей методики для детекции его поражения. Не до конца изучена роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), а также ее эффективность в сравнении с рутинной трепанобиопсией КМ и иммунофенотипированием (ИФТ) лимфоцитов КМ с помощью проточной цитометрии.

Цель работы. Определить диагностическую ценность ПЭТ-КТ с ^{18}F-ФДГ в выявлении опухолевого поражения костного мозга у пациентов с впервые выявленной ДВККЛ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 80 первичных больных с морфологически верифицированным

диагнозом ДВККЛ, проходивших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2021 по 2024 г. Медиана наблюдения составила 19,5 (4,97–45,53) мес. Средний возраст пациентов составил 53,3 (26–77) года. У подавляющего числа пациентов была установлена IV стадия заболевания — 52 (65%) больных. Диагностика поражения КМ осуществлялась с помощью проведения ПЭТ-КТ, трепанобиопсии подвздошной кости с морфоиммуногистохимическим (ИГХ) исследованием и аспирационной биопсии с ИФТ лимфоцитов КМ.

Результаты и обсуждение. Вовлечение КМ в опухолевый процесс, констатированное по результатам как минимум одного из исследований, было выявлено у 32 (40%) пациентов. В соответствии с данными ПЭТ-КТ опухолевое поражение КМ было выявлено у 27 из 32 (84,4%) больных, причем у 13 (48,2%) из них был установлен диффузный характер накопления радиофармпрепарата (РФП), у 12 (44,4%) — очаговый, у 2 (7,4%) — сочетанный (диффузный и очаговый одновременно). В результате морфо-ИГХ исследования опухолевое поражение КМ установлено у 14 из 32 (43,7%) пациентов, причем у 6 (42,8%) из них — в сочетании с диффузным накоплением РФП по результатам ПЭТ-КТ, у 8 (57,2%) — с очаговым. По данным ИФТ вовлечение КМ было обнаружено у 24 из 32 (75%) пациентов, из которых у 10 (41,7%) — в сочетании с диффузным накоплением РФП, у 8 (33,3%) — очаговым, у 2 (8,3%) — смешанным, у 4 (16,7%) — при отсутствии как диффузной, так и очаговой гиперфиксации РФП. Таким образом, верифицированное лабораторно опухолевое поражение КМ установлено у 10 (76,9%) из 13 пациентов с диффузным накоплением РФП ^{18}F-ФДГ, у 8 (66,6%) из 12 пациентов с очаговым накоплением РФП ^{18}F-ФДГ, у обоих (n = 2) больных со смешанным типом распределения РФП и у 4 из 48 (8,3%) с отсутствием повышенной метаболической активности КМ. Чувствительность ПЭТ-КТ относительно ее способности выявлять поражения КМ у больных ДВККЛ по сравнению с верифицированным лабораторно поражением составила 83,3%, специфичность — 87,5%. Результаты ИФТ лучше коррелировали с диффузным поражением по ПЭТ-КТ (κ = 0,5), чем с очаговым (κ = 0,392). ПЭТ-КТ без учета типа поражения КМ согласована с результатами морфо-ИГХ исследования хуже (κ = 0,588) по сравнению с данными ИФТ (κ = 0,684).

Заключение. Необходима интеграция данных ПЭТ-КТ и биопсии КМ для точной диагностики его поражения при ДВККЛ.

Вовченко А.А., Галицына А.Б., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А., Терехова А.Ю., Шкляев С.С., Конова О.А.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЖИМА ISA-VRD ДЛЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ КАНДИДАТАМИ ДЛЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Режим Isa-VRd рассматривается как современная индукционная терапия у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (вдММ), кандидатами на аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ауто-ТГСК), направленная на достижение глубокой ремиссии. Включение изатуксимаба в комбинацию с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном повышает частоту полных ответов и долю пациентов с отрицательным статусом минимальной остаточной болезни.

Цель работы. Демонстрация клинических случаев применения режима Isa-VRd в качестве индукционной терапии у больных с вдММ, являющихся кандидатами для ауто-ТГСК

Результаты и обсуждение. Случай 1

Пациент К., 45 лет, в конце 2024 года отметил появление болей в области левых ребер после травмы. В марте 2025 году обратился для обследования в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены множественные остеолитические очаги. По данным лабораторных исследований: моноклональная секреция IgG — 40,6 г/л, уровень β2-микроглобулина — 3250 нг/мл. Плазматические клетки по данным миелограммы составили 8,8%. По данным ПЭТ-КТ верифицированы многочисленные литические очаги. По результатам цитогенетического исследования, дополненного FISH, выявлены делеция 13q14–q34 (8–10%), делеция 6q21, 17p13 (ген *TP53*), делеция IGHC, дупликация 1q21. Был установлен диагноз: множественная миелома, стадия IIIA, ISS I, R-ISS III, высокий риск по mSMART4.0. Пациент получил индукционную терапию: 1 курс VRD, затем 2 курса по схеме Isa-VRD с достижением частичного ответа. В результате афереза гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) на нативном кроветворении получено 4,11×10^6/кг клеток. Затем была продолжена терапия по схеме Isa-VRD в объеме 2 курсов с достижением строгого полного ответа (сПО) с последующим периферическим сбором ГСК с применением этопозида, в результате чего собрано 8,97×10^6/кг клеток. Выполнена ауто-ТГСК, после которой проведено еще 2 курса консолидации по схеме Isa-VRD.

Случай 2

Пациент О., 54 лет, в феврале 2025 года отметил появление боли в крупных суставах, выраженную общую слабость. В марте 2025 года обратился в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, по результатам лабораторных анализов: М-градиент — 52,87 г/л, IgG/каппа, IgG — 78,34 г/л. Плазматические клетки по данным миелограммы составили 57,2%. По результатам цитогенетического исследования, дополненного FISH, аберраций установлено не было. При проведении ПЭТ-КТ было установлено распространенное поражение без мягкотканных компонентов. Установлен диагноз: множественная миелома G/k, стадия IIA, ISS-1, стандартный риск mSMART 4.0. Пациенту проведены 2 курса по схеме Isa-VRD с достижением очень хорошего частичного ответа. Проведен аферез ГСК на нативном кроветворении, в результате чего было собрано 8,22×10^6/кг клеток. Пациенту были проведены еще 2 курса по схеме Isa-VRD с достижением сПО с последующей ауто-ТГСК и консолидацией ремиссии в объеме 2 курсов по схеме Isa-VRD.

Заключение. Режим Isa-VRd является эффективным методом терапии пациентов с вдММ, являющихся кандидатами для ауто-ТГСК, позволяющим добиться стойкого контроля над заболеванием.

Войтко М.С.[1], Поспелова Т.И.[1], Трунова В.А.[2], Крупович Е.С.[2], Гаврилова К.С.[2], Нечунаева И.Н.[3]

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ СЕЛЕНА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ МЕТОДОМ РФА-СИ

[1]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [2]Институт неорганической химии имени А.В. Николаева СО РАН; [3]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Селен (Se) является важным эссенциальным микроэлементом (ЭМ), имеющим фундаментальное значение для человека. Длительная недостаточность этого элемента может привести к увеличению риска различных патологий, в том числе эндокринопатий, сердечно-сосудистых, неврологических и даже онкогематологических заболеваний (Maha I. Esmaeel, 2008). Однако существуют трудности при определении Se стандартными методами диагностики в связи с его присутствием в биологических материалах в различной степени окисления, неполнотой восстановления его соединений до селеноводорода, неустойчивостью гидридной формы и влиянием матричных элементов, в особенности железа, на анализ (Ермаков В.В., 2010). Одним из наиболее эффективных неразрушающих методов для сверхчувствительного элементного анализа является метод рентгеновской флуоресценции с использованием синхротронного излучения (РФА-СИ).

Цель работы. Изучить особенности распределения Se в костном мозге (КМ) больных лимфомами методом РФА-СИ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 20 пациентов с лимфомами (женщин 9 (45%), мужчин 11 (55%)). Из них 8 (40%) больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), 12 (60%) пациентов — с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ). Медиана возраста 45 (27; 56) лет. В группу контроля включены 8 пациентов с неопухолевыми заболеваниями. Лабораторные исследования образцов выполнены на базе Сибирского центра

синхротронного и терагерцевого излучения (Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН) на станции № 3 ускорительного комплекса ВЭПП-3 методом РФА-СИ. Важным достоинством метода является недеструктивная пробоподготовка образцов, не требующая растворения, разложения, концентрирования пробы, что снижает риски загрязнения и потери анализируемого элемента.

Результаты и обсуждение. У пациентов, которые получали >2 курсов ПХТ, уровень Se был достоверно ниже, чем до начала лечения (0,4 (0,33; 0,44) и 0,53 (0,43; 0,64) мкг/г соответственно, p = 0,03). Концентрация Se была значимо выше в группе пациентов с III и IV стадиями в сравнении с больными, имеющими II стадию заболевания (0,64 (0,41; 0,72) и 0,53 (0,35; 0,66) мкг/г соответственно, p = 0,04). Вместе с тем уровень Se у группы контроля был ниже в сравнении с больными лимфомами, но находился в референсном диапазоне (p = 0,04). С целью интерпретации полученных результатов был проведен анализ литературы. Carlisle et al. недавно продемонстрировали механизм, с помощью которого опухолевые клетки поглощают Se и вырабатывают селенопротеины (Carlisle A.E., 2020). Поглощение и переработка Se в некоторых типах опухолевых клеток усиливаются из-за повышенной экспрессии цистин-глутаматного переносчика, а повышенная экспрессия селенопротеинов, таких как глутатионпероксидаза 4, может обеспечивать защиту от ферроптоза. Описанное в литературе участие Se в жизнедеятельности опухолевых клеток, вероятно, объясняет экспериментально полученные данные и требует дальнейшего изучение на расширенной когорте пациентов.

Заключение. Дальнейшее изучение концентрации ЭМ у больных лимфомами позволит проводить своевременную рациональную коррекцию микронутриентной недостаточности, что может положительно влиять на общее состояние больных гемобластозами и результаты лечения.

Войтко М.С.[1], Поспелова Т.И.[1], Нечунаева И.Н.[2], Колесникова М.А.[3]

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

[1]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [2]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [3]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное новообразование, возникающее при нарушении нормального лимфопоэза В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла. Особенностью клеток Березовского — Рида — Штернберга (БРШ) являются дополнительные генетические нарушения, которые приводят к амплификации локуса 9p24.1. Изменения в этом участке хромосомы определяют высокую степень экспрессии лигандов рецептора программируемой клеточной гибели PD-L1 и PD-L2 на поверхности клеток БРШ. Блокада взаимодействия PD-1 и PD-L1/2 успешно используется в иммунотерапии ЛХ. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) позволяют улучшить результаты лечения пациентов с рецидивами и резистентным течением классической ЛХ (р/р ЛХ). В связи с этим исследование влияния данной линии терапии на продолжительность жизни пациентов с ЛХ является актуальной задачей.

Цель работы. Анализ результатов применения ИКТ у больных с резистентным/рецидивирующим течением ЛХ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 20 пациентов с рецидивами и резистентным течением ЛХ, которые получали в качестве терапии в III и последующих линиях ИКТ. Среди них было 8 женщин (40%) и 12 мужчин (60%). IV стадия наблюдалась у 85% обследуемых, III стадия — у 15% пациентов. Среди гистологических вариантов преобладал смешанно-клеточный (60%), нодулярный склероз диагностирован среди 40% анализируемых больных. Оценку общей выживаемости (ОВ) проводили по методу Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. В дебюте ЛХ у 50% больных наблюдался синдром опухолевой интоксикации. У всех включенных в анализ пациентов имелись признаки экстранодального поражения (ЭП): легкие были вовлечены в опухолевый процесс у 60% пациентов, костная ткань — у 30%, печень, костный мозг и мышцы поражались у 10% больных. Одновременно несколько ЭП (кости, легкие, костный мозг) имели 60% обследуемых. У трех пациентов (15%) была диагностирована большая опухолевая масса в средостении. В качестве I линии терапии 50% больных назначались курсы BEACOPP-14 и eBEACOPP, 30% — ABVD, 15% — EACODD-14, 5% — COPP; терапию II линии получили все пациенты: DHAP (60%), BeGEV (15%), IGEV (15%), GemOx (10%). Учитывая молодой возраст большинства больных, рефрактерное/рецидивирующее течение ЛХ, большой объем опухолевой массы, пациентам была показана терапия ИКТ. Пембролизумаб (П) был назначен 5 пациентам (25%), ниволумаб (Н) — 15 больным (75%), биологический препарат анти-CD30$^+$ моноклональное антитело брентуксимаб ведотин (БВ) получили 10 пациентов (50%). Сочетание Н и П назначалось 3 пациентам (15%), Н и БВ — 8 (40%) больным, Н + БВ + П — 2 (10%) обследуемым. Общий ответ составил 65%. Полный ответ получен у 2 (10%) пациентов, частичный — у 6 (30%), стабилизация достигнута у 5 (25%) больных. Показатели ОВ во всей группе пациентов на 12 и 36 мес. составили 95,2 и 88% соответственно, а медиана ОВ — 42,4 мес.

Заключение. Внедрение в клиническую практику PD-1-ингибиторов позволила значительно улучшить результаты лечения больных р/р ЛХ. Однако по-прежнему остается ряд вопросов, касающихся оценки эффективности, оптимальной продолжительности иммунотерапии, а также отдаленных последствий лечения.

Волков Н.В.[1], Попкова В.А.[2], Громова Е.Н.[1], Зайцева М.А.[1], Тарасова Е.В.[1], Иванов Г.Н.[1], Ипатова Н.Г.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

[1]БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР»; [2]ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание с гетерогенным течением и прогнозом. Внедрение новых препаратов улучшило исходы, однако результаты лечения могут значительно отличаться и зависеть от региональных возможностей диагностики и терапии. Изучение локальных данных по заболеванию способствует определению вектора развития гематологической помощи региона в отношении ММ.

Цель работы. Провести клинико-лабораторную характеристику больных и оценить результаты лечения множественной миеломы в Удмуртской Республике.

Материалы и методы. Проанализировано 173 пациента с впервые установленным диагнозом множественная миелома с января 2023 по сентябрь 2025 г., получавших лечение в гематологическом отделении и дневном стационаре БУЗ УР РКБ МЗ УР. Пациенты разделены на 2 группы: младше 70 лет как потенциальные кандидаты на аутоТГСК и 70 лет и старше, как правило, не являющиеся кандидатами. Характеристика пациентов представлена в таблице. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения JASP 0.19.3.

Результаты и обсуждение. Первой линией терапии в 92,5% случаев (160 из 173) служила схема VCD. Проведена оценка иммунохимического ответа у 123 пациентов: у 58 (47,2%) достигнута ОХЧР или глубже; у 46 (37,4%) ЧР; у 19 (15,4%) ответ на терапию не получен или констатирована прогрессия заболевания. Общая двухлетняя выживаемость в когорте составила 78,8%, без различий среди сравниваемых подгрупп (79,5% vs 77,1%, p log-rank = 0,661). Медиана ОВ на момент анализа не достигнута. Безрецидивная выживаемость (время до 1-го рецидива) в течение 2 лет составила 37,5%. Медиана БРВ 13,4 мес. БРВ в подгруппе младше

70 лет 34,9% против 42,9% 70 лет и старше, p log-rank 0,505. Ауто-ТГСК получили 33 пациента (30%) младше 70 лет. Трансплантации проведены в федеральных центрах. Общая 2-летняя выживаемость трансплантированных пациентов составила 100%, тогда как у нетрансплантируемых подходящих 71%, не являющихся кандидатами, 77% (p log-rank = 0,003), рисунок. Однако данные результаты можно объяснить как положительной селекцией пациентов, так и небольшим временем наблюдения. При стратификации пациентов на прогностические группы риска по ISS значимых различий в показателях выживаемости не выявлено, что доказывает необходимость применения иных шкал (R-ISS, R2-ISS), для которых требуется дополнительная биологическая характеристика опухоли. В нашей когорте, в свою очередь, лишь у 28(16%) пациентов выполнено FISH-исследование.

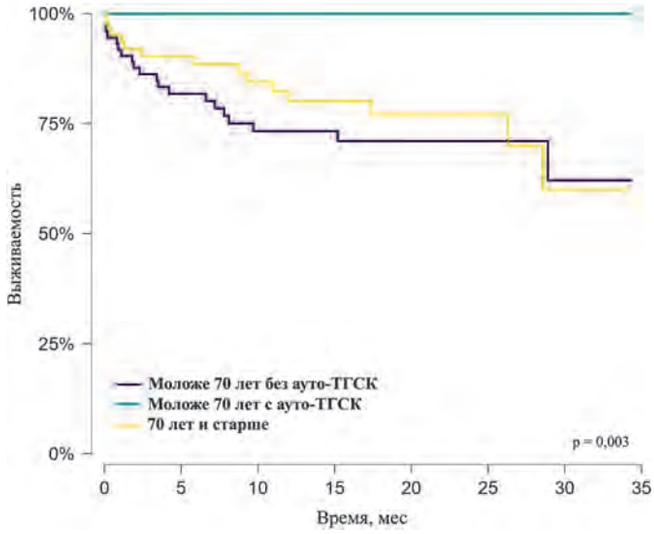


Рис. Общая выживаемость пациентов в зависимости от проведения ауто-ТГСК

Заключение. По результатам исследования определена необходимость в более широком охвате пациентов диагностическими методами (FISH-исследование), влияющими на прогноз при множественной миеломе. Одновременно с этим требуется расширение спектра используемых химиотерапевтических препаратов и их комбинаций в индукции с целью углубления первичного ответа. В свою очередь, с целью оценки глубины ответа требуется внедрение новых методик (проточная цитометрия, измерение СЛЦ ИФА). Наглядно продемонстрировано преимущество ауто-ТГСК в консолидации у подходящих пациентов, что может также послужить толчком для развития трансплантационных технологий в регионе.

Таблица. Характеристика пациентов

Показатель	n	Общая группа	Младше 70 лет	70 лет и старше	p
		Медиана (min-max)			
Возраст	173	66,1 (33,47–90,23)	62,02 (33,47–69,35)	73,91 (70,24–90,23)	<0,001
Плазматические клетки в КМ, %	171	20 (0–92,6)	20 (0–90)	19,5 (0–92,60)	0,81
Гемоглобин, г/л	168	98,5 (52–162)	100 (55–162)	95 (52–148)	0,40
Общий белок, г/л	164	87,47 (22,32–161)	86,50 (22,32–149,37)	89 (47,09–161)	0,92
Альбумин, г/л	84	35 (17,04–58,63)	34,93 (17,04–58,63)	35,20 (18,29–46,52)	0,50
β2-микроглобулин, мг/л	124	5,2 (1,3–23,39)	4,69 (1,30–23,39)	5,29 (1,75–20)	0,95
ЛДГ, ед/л	109	343,5 (76,48–3245,32)	350,65 (76,48–3245,32)	342,41 (134,76–1990,81)	0,91
М-градиент, г/л	137	26,5 (1,2–67)	28,35 (1,20–66,40)	25,4 (4–67)	0,77
Креатинин, ммоль/л	163	94,91 (15,74–946,7)	94,91 (45,49–946,70)	95,55 (15,74–790,81)	0,81
ISS I/II/III, чел.	87	15/16/56	9/11/35	6/5/21	
FISH-исследование: аберрации/n, чел.	28	14/14	9/10	5/4	
Ауто-ТГСК, чел.	33	33	33	0	

Волков Н.В., Иванов Г.Н., Громова Е.Н., Зайцева М.А., Тарасова Е.В., Ипатова Н.Г.

ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В УСЛОВИЯХ РЕГИОНА

БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» МЗ УР

Введение. Терапия острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) претерпевает изменения в течение последнего десятилетия с внедрением новых групп препаратов, увеличением трансплантационной активности. В настоящей работе сравниваются промежуточные результаты терапии ОМЛ в различные временные периоды в условиях региона.

Цель работы. Сравнение результатов лечения ОМЛ в разные временные периоды в гематологическом отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска.

Таблица 1. Характеристика пациентов

	2017–2022	с 2023
Пациенты, чел.	136	74
60 и старше, чел.	72	55
Младше 60 лет, чел.	64	19
Цитогенетическая характеристика		
Охват исследованием	83 (61%)	72 (97,3%)
Благоприятная, чел.	6	5
Промежуточная, чел.	54	39
Неблагоприятная, чел.	23	28
Кол-во исследований мутации *FLT3*		
de novo: всего /выявлена	3 / 1	40 / 8
RR: всего /выявлена	9 / 6	8 / 4
Применение групп препаратов, методов лечения		
FLT3i, *de novo* / PP	0 / 0	6 / 9
Венетоклакс, *de novo* / PP	1 / 0	14 / 14
Алло-ТГСК, *de novo* / PP	4 / 0	6 / 2
Ранняя летальность		
60 и старше, чел.	28(38,8%)	19(34,5%)
Младше 60 лет, чел.	10(15,6%)	2(10,5%)

Материалы и методы. Проанализировано 210 пациентов с диагнозом ОМЛ, получивших противоопухолевую терапию в гематологическом отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевск с 01.01.2017 по 30.06.2025. Выполнено деление на две группы: начавших терапию с 2017 по 2022 г. и с 2023 по июнь 2025 г. Статистический анализ произведен в IBM SPSS Statistics 27.

Результаты и обсуждение. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. С 2023 года отмечается увеличение охватом

Таблица 2. Показатели выживаемости

	2-летняя ОВ, %	Me ОВ, мес.	2-летняя БРВ, %	Me БРВ, мес.	p, log-rank	
					ОВ	БРВ
Общая группа						
2017–2022	22	6,2	37,1	9,3	0,286	0,101
с 2023	26,9	10,4	44,8	19,2		
60 лет и старше						
2017–2022	12,3	3,3	26,1	6,9	0,047	0,075
с 2023	24,6	7,6	43,7	19,2		
Моложе 60 лет						
2017–2022	32,8	9,6	42,6	11,5	0,689	0,382
с 2023	36,3	13,3	51,1	нд		
Благоприятный риск						
2017–2022	100	нд			0,273	
с 2023	80	нд				
Промежуточный риск						
2017–2022	24,1	8,6	31,4	6,1	0,104	0,005
с 2023	42,9	15,2	66,8	нд		
Высокий риск						
2017–2022	8	4,8	0	3,27	0,752	0,71
с 2023	0	3,6	11,4	8,13		

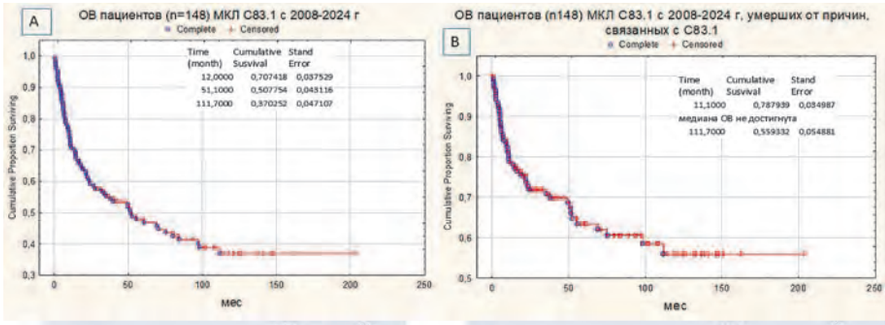
проведения цитогенетическими (стандартная цитогенетика, FISH) с 61 до 97,3% и молекулярными (мутационный статус FLT3) исследованиями. Увеличение доступности новых классов препаратов наряду с определением биологической характеристики опухоли позволило с 2023 г. широко применять новые подходы к лечению, а именно активное внедрение венетоклакс-содержащих схем, ингибиторов тирозинкиназы FLT3 как при впервые выявленном, так и рефрактерно-рецидивирующем ОМЛ. Доля молодых пациентов с впервые выявленным ОМЛ, которым проведена алло-ТГСК, выросла с 6,25 до 31,6%. Сравнительные результаты 2-летней выживаемости представлены в табл. 2. Уровень ранней летальности сопоставим между группами. При анализе выживаемости в общей группе значимых различий не выявлено. Среди пожилых достигнуто улучшение 2-летней общей и безрецидивной выживаемости с 12,3 до 24,6%, (p = 0,047), с 26,1 до 43,7% (p = 0,075) соответственно. У молодых пациентов различий в ОВ не выявлено. При цитогенетической стратификации пациентов по группам выявлено улучшение 2-летней БРВ при промежуточном риске с 31,4 до 66,8% (p = 0,005).

Заключение. Увеличение охвата диагностическими исследованиями, внедрение новых методов терапии, расширение пула трансплантированных пациентов оказывает положительную тенденцию выживаемости пациентов. Наиболее показательны результаты в лечении пожилых и пациентов промежуточной цитогенетической группы риска в виде увеличения времени жизни и длительности ремиссии. Актуальными сохраняются вопросы ранней летальности и терапии пациентов из группы неблагоприятного риска.

Волкова С.А.

МАНТИЙНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (МКЛ) В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗА 2008–2024 гг. НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОННЫХ БАЗ ДАННЫХ

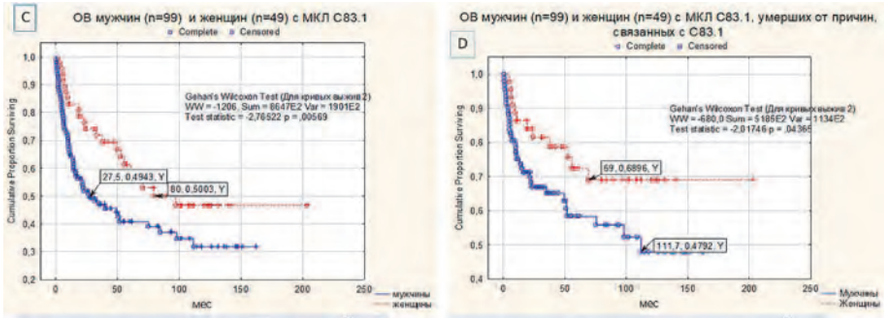
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России



	мес	%
Медиана ОВ С83.1 (n=148)	51,1	
Живы после 12 мес (%)		71
плато	112	37

	мес	%
Медиана ОВ С83.1 (n=148)	Не достигнута	
Живы после 12 мес (%)		79
плато	112	56

Рис. 1. А — ОВ МКЛ, В — ОВ МКЛ с учетом умерших от причин, связанных с С83.1 (данные от 10.2025)



	мес	%
Медиана ОВ Муж С83.1 (n=99)	28	
Живы после 12 мес (%)		64
плато	112	32
	мес	%
Медиана ОВ Жен С83.1 (n=49)	80	
Живы после 12 мес (%)		83
плато	97	47

	мес	%
Медиана ОВ Муж С83.1 (n=99)	112	
Живы после 12 мес (%)		75
плато	112	48
	мес	%
Медиана ОВ Жен С83.1 (n=49)	Не достигнута	
Живы после 12 мес (%)		86
плато	69	69

Рис. 2. С — ОВ у М и Ж с МКЛ, D — ОВ у М и Ж с МКЛ с учетом умерших от причин, связанных с С83.1 (данные от 10.2025)

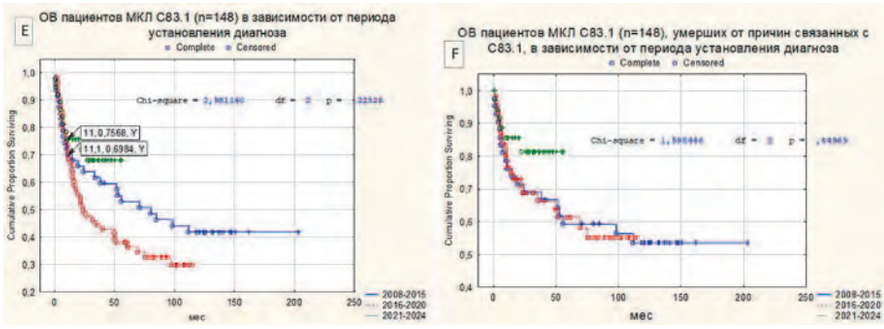


Рис. 3. Е — ОВ при МКЛ в разные периоды диагностики, F — ОВ при МКЛ в разные периоды диагностики с учетом умерших от причин, связанных с С83.1 (данные от 10.2025)

Введение. Популяционное исследование МКЛ в крупном регионе РФ позволяет расширить представления о заболевании, сложившее на основании селектированных данных, получаемых при лечении пациентов в отдельных медицинских центрах. Основой для данного исследования явилось наличие 4-х электронных баз данных, регламентированных федеральными и региональными нормативно-правовыми актами: 1) популяционные раковый регистр (ПРР), 2) регистр программы высокозатратных нозологий (ВЗН), 3) регистр учета пациентов, получающих дорогостоящую лекарственную терапию по федеральной и региональной льготе, 4) медицинская информационная система: единая цифровая платформа (МИС ЕЦП).

Цель работы. Оценить возможности имеющихся электронных ресурсов для получения эпидемиологических и клинических данных о МКЛ в Нижегородской области.

Материалы и методы. Данные 3-х электронных таблиц, сведения о пациентах, представленные в МИС ЕЦП. Ввод медицинской документации о случаях оказания медицинской помощи, включая выписные эпикризы и консультативные заключения гематолога в МИС ЕЦП с 2022/23 гг. Статистическая обработка данных с применением программного обеспечение для работы с файлами XLS и Statistica 12.

Результаты и обсуждение. За период с 01.01.08 по 31.12.24 года после сопоставления 3-х электронных таблиц и данных МИЦ ЕЦП выявлено 148 человек с С83.1: М (n = 99) с медианой возраста 64 года (41– 83), Ж (n = 49), соответственно — 67 (47–82) лет, соотношение М и Ж — 2:1. Первоначально только 35 пациентов состояли в каждой из 3-х таблиц. В ПРР С83.1 МКЛ составила 148 (6,2%) из 2375 с С83 в целом и в когорте живых — 66 (6,7%) из 985. С 2013 по 2024 г. в год количество впервые выявленных случаев — от 7 до 17 и летальных исходов — от 2 до 11. От причин, не связанных с С83.1, умерли 25 (30%) пациентов. Заболеваемость и распространенность на 100 тыс. взрослых: от 0,4 до 0,65 и от 0,62 до 2,75 соответственно. Клинические данные о МКЛ проанализированы на выборке из 66 человек: бластоидный вариант — у 7 (12%) из 59, Ki67 — более 30% у 7 (24%) из 29. Продвинутые стадии (III и IV по AnnArbor): 89% (из них IV — 60%). В лечении 149 пациентов было насчитано 25 различных программ, от ритуксимаб-содержащей терапии, недоступной для уточнения по МИС ЕЦП, до комбинаций ритуксимаба с бендамустином (RB и R-BAC), высокодозной терапии с ауто-ТГСКК и назначения ингибиторов БТК. Медиана общей выживаемости (ОВ) в целом и у

лиц, умерших от причин, связанных с МКЛ: 51 мес. и не достигнута, кривые выходят плато после 112 мес. у 37 и 56% пациентов. Медиана ОВ у М и Ж: 28 и 80 мес., плато с 112 мес. — 32%, 97 мес. — 47% (p = 0,005). Различия кривых ОВ у пролеченных в разных отделениях области и в разные периоды установления диагноза (2008–2015, 2016–2020, 2021–2024) статистически недостоверны. Тенденции лучших показателей при лечении в дневном стационаре и в период с 2021 по 2025 г.

Заключение. МКЛ — гетерогенное по клинике и исходам заболевание, чаще мужчин пожилого возраста. Электронные базы данных только при комплексной оценке, включая сверку с МИС ЕЦП, могут быть основой эпидемиологического и клинического анализа.

Волкова С.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД 2008–2024 гг.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — гетерогенное по течению и прогнозу заболевание, рассматриваемое как неизлечимое посредством стандартных программ иммунохимиотерапии (ИХТ). У молодых пациентов в терапию вошли высокодозные (ВД) режимы ИХТ и ауто-ТГСК, а в общей популяции пациентов — таргетные препараты (ингибиторы брутон тирозинкиназы (БТК) и bcl2 рецептора). Популяционные клинико-эпидемиологические данные о МКЛ в реальной клинической практике крайне ограниченны, хотя и представляют большой и разнонаправленный интерес.

Цель работы. Оценка результатов лечения МКЛ методом построения кривых общей выживаемости (ОВ) по Каплану — Мейеру в зависимости от характера front line терапии на основе популяционных данных, полученных из электронных баз.

Материалы и методы. Данные для анализа: жители Нижегородской области с диагнозом С83.1, установленным с 2008 по 2024 г. Источники данных: 1 — популяционный раковый регистр (ПРР), 2 — регистр программы «14 ВЗН», 3 — регистр учета пациентов, получающих терапию по льготным программам лекарственного обеспечения, 4 — медицинская информационная система (МИС) — Единая цифровая платформа (ЕЦП), объединяющая все медицинские организации области и сведения по оказанию первичной и специализированной медицинской помощи в объеме введенной информации. Выявлено 148 пациентов: М (n = 99), медиана возраста 64 (41–83) года, Ж (n = 49), 67 (47–82) лет. У 66 человек в МИС-ЕЦП обнаружены сведения о лечении по поводу С83.1 (выписные эпикризы и/или консультативные заключения гематолога): М — 46, Ж — 28, возраст 64 (41–82) года, живы 49, умерли 17, диагноз установлен с 2010 по 2024 г. Об оставшихся 82 случаях (М — 54, Ж — 28, возраст 67 (44–83) лет, диагноз установлен с 2008 по 2022 г., живы 17, умерли 49) известно о получении ритуксимаб (R)-содержащей ИХТ (регистр 14 ВЗН). По данным ПРР 25 (30%) из 82 умерших имели в качестве причины смерти другое заболевание. В зависимости от front line терапии выделено на 6 групп: 1 (n = 82) — R+ИХТ неуточненная, 2 (n = 21) — R-CHOP/CVP/ + бортезомиб, 3 (n = 13) — RB, 4 (n = 13) — R-BAC, 5 (n = 5) — ВД ИХТ + ауто-ТГСК, 6 (n = 13) — R + ИХТ + иБТК в рецидиве. Статистическая обработка данных: программное обеспечение для работы с файлами XLS и Statistica 12.

Результаты и обсуждение. ОВ при С83.1 составила: на 12 мес. — 71%, медиана 51 мес., плато со 112 мес. у 37% пациентов (рис. 1). Кривые ОВ пациентов в зависимости от характера front line терапии показали статистически достоверные различия как в общей популяции (рис. 2), так и с учетом причин смерти, связанных с С83.1 (рис. 3). У лиц, получивших ВД ИХТ и ауто-ТГСК, кривая ОВ имеет вид прямой. Все кривые ОВ в различных сроки выходят на плато. В группах бендамустин-содержащей терапии: R-BAC плато через 11 мес. у 85%, при RB через 23 мес. — у 83%. Результаты R + ИХТ хуже: после 97 мес. плато у 19% (1-я группа), после 112 мес. — у 52% (2-я группа), после 75 мес. — у 56% (6-я группа).

Заключение. Электронные базы данных позволили получить сведения для оценки результатов лечения С83.1 в Нижегородской области за период 2008–2024 гг. С83.1 гетерогенное заболевание преимущественно у пожилых с возможными длительными ремиссиями/излечением при различных видах терапии.

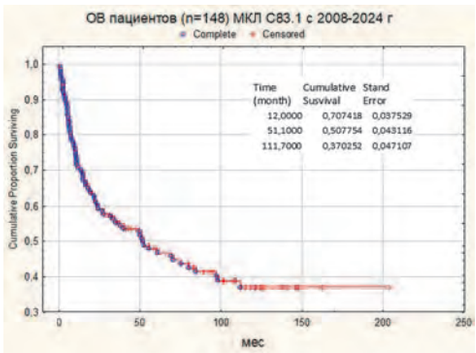
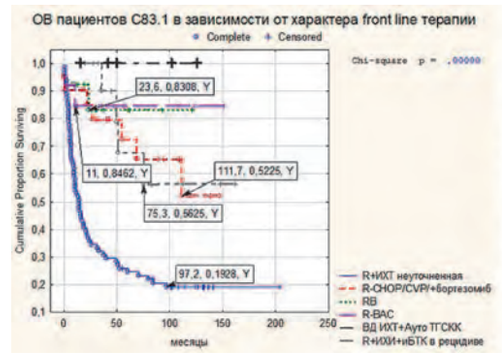


Рис. 1. ОВ при С83.1



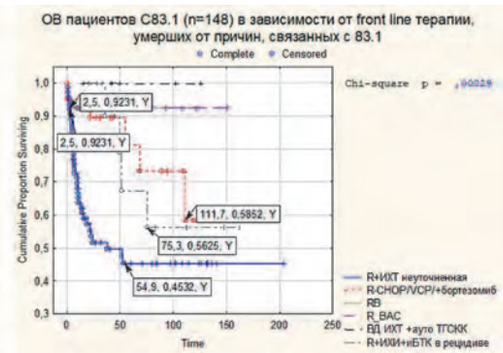


Рис. 2, 3. Кривые ОВ пациентов в зависимости от характера front line терапии (рис. 2) и с учетом причин смерти, связанных с С83.1 (рис. 3)

Волкова С.А., Турецкова В.В., Бердникова М.Л., Перова С.Н., Колосова Ю.С.

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА: «ПОРТРЕТ» ПАЦИЕНТА И РЕЗУЛЬТАТЫ FRONT LINE ТЕРАПИИ В ДНЕВНОМ СТАЦИОНАРЕ С 2019 ПО 2025 ГОД

ООО «МЕДИС»

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — гетерогенное заболевание, терапия которого в системе ОМС возможна как в круглосуточном гематологическом отделении, так и на койке дневного стационара (ДС) онкологии или гематологии. В нашем центре с 2019 года возрастает доля лечения опухолевых заболеваний системы крови (ЗСК), включая ФЛ. Накопленный опыт позволяет представить портрет заболевания и результаты лечения в реальной практике.

Цель работы. Представить портрет ФЛ, схемы и результаты лечения на примере выборки пациентов за 2019–2025 гг.

Материалы и методы. С 08.2019 по 11.2025 пролечено 27 человек с ФЛ: 2 — в рецидиве и 25 первичных в 179 (11%) из 1625 госпитализаций по поводу всех ЗНО. Из 25 человек на front line терапии: М — 3, возраст 57 (31–71) лет, Ж — 22, возраст 58 (31–83) лет. Распределение (n) по годам начала терапии с 2019 по 2025 г.: 2, 2, 0, 5, 5, 7, 4. Характеристика ФЛ. Цитологический тип: 1–2 установлен у 16 (64%), 3А — у 7 (28%), 3В — у 2 (8%). Стадия: IA — 1, IB — 1, IIA — 7, IIIA — 7, IIIB — 3, IVA — 2, IVB — 4. Прогностический индекс FLIPI1: низкий риск (0) имели 3 (12%), промежуточный (1–2) — 13 (52%), высокий (3–5) — 9 (26%).

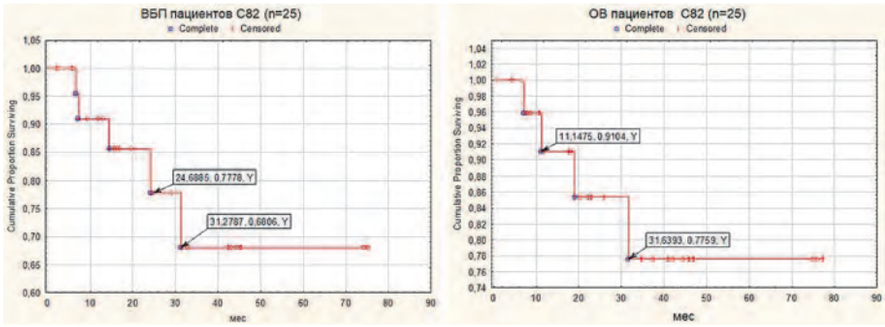


Рис. 1

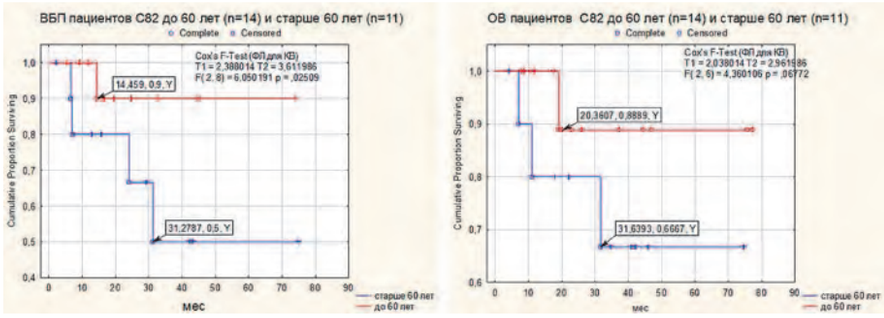


Рис. 2

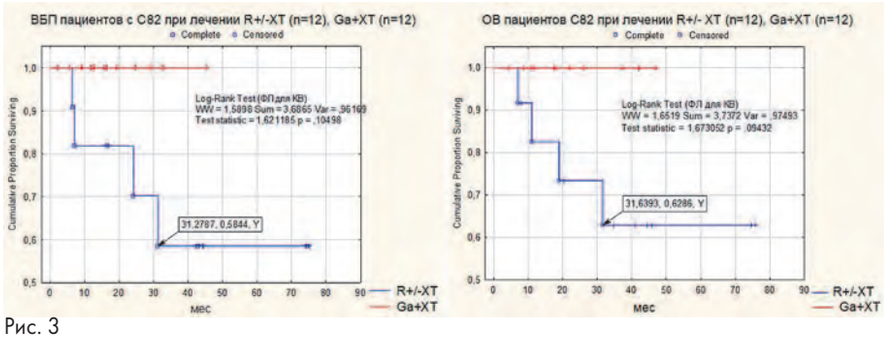


Рис. 3

Нодальные поражения были у 23 (92%), медиана зон 3 (от 1 до 8), у 7 (30%) из 23 имели место экстранодальные локализации (ЭНЛ) (bulk >7 см) — у 6, множественные — у 5: легкое и плевра — в 2, молочная железа — в 2, кожа и мягкие ткани — в 7, кость нижней челюсти — в 1, брыжейка тонкой кишки — в 1, мочеточники, паранефральная клетчатка — в 3 случаях. У 2-х (8%) пациентов были только ЭНЛ, включая случай: образования в проекции правого тазобедренного сустава размером 176×121×165 мм, с инвазией в ягодичные мышцы, подвздошно-поясничную, мышцы заднего прохода, в стенку прямой кишки и влагалища, правый мочеточник, с деструкцией головки бедренной кости, седалищной, лонной, подвздошной костей с формированием патологических переломов на уровне вертлужной впадины. Лечение в ДС проводили по желанию пациента при отсутствии тяжелых нарушений функции кроветворения и внутренних органов, требующих заместительной терапии и круглосуточного наблюдения. Время до начала терапии: медиана 3 (1–55) мес. Из 25 пациентов: 1 (4%) осуществлена схема CHOP (Ж 48 лет, В24), 12 (48%) — ритуксимаб (R) (возраст 65 (31–83) лет) и 12 (48%) — обинутузумаб (Ga) (55 (33–75) лет), содержащие схемы: R № 4 — 1, ДЛТ — 1, R-CVP — 3, R-CHOPmini — 2, R-CHOP — 3, RB — 1; Ga-CVP — 4, Ga-CHOP — 7, GB — 1. Монотерапия в поддержке: R — у 3 (25%), Ga — у 4 (33%). Количество госпитализаций на 1 пациента — 6,6. Для анализа использовано программное обеспечение для работы с файлами XLS и Statistica 12 для построения кривых выживаемости без прогрессии и общей (ВБП, ОВ) по Каплану — Мейеру.

Результаты и обсуждение. Летальных исходов, связанных с лечением, не было. Ответ на терапию: полный — 19, частичный — 4, стабилизация — 1. Кривые ВБП и ОВ представлены на рис. 1–3. ВБП выходит на плато: в целом через 31 мес. на уровне 68%, у лиц до 60 лет через 14 мес. — 90%, старше 60 лет через 31 мес. — 50%. Кривые ВБП и ОВ при лечении с обинутузумабом имеют вид прямой.

Заключение. Лечение ФЛ в ДС — эффективная, выполнимая, оптимальная опция.

Волошин С.В.[1], Куневич Е.О.[1], Соловьев В.В.[1], Раджабова А.М.[2], Успенская О.С.[1], Бекоев Р.Д.[1], Кувшинов А.Ю.[2], Карягина Е.В.[3], Пенькова М.Г.[1], Айдемирова А.А.[1], Ружинская О.С.[1], Рябыкина О.Е.[1], Соколова Н.А.[1], Толстова С.В.[1], Алексеев С.М.[1]

КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

[1]ГБУЗ «ЛОКБ»; [2]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; [3]СПб ГБУЗ «ГБ № 15»

Введение. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) характеризуются выраженной клинико-биологической гетерогенностью, что требует анализа региональных особенностей заболевания для оптимизации диагностики и лечения.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и прогностическое влияние на течение заболевания клинико-биологических характеристик ОМЛ.

Таблица 1. Распределение больных ОМЛ в соответствии с классификацией ELN 2022 (дата постановки диагноза 2022–2025 гг.)

Вариант ELN (2022)	Частота (%)
ОМЛ, NOS	54 (30,0%)
ОМЛ с цитогенетическими аномалиями, связанными с миелодисплазией	31 (17,2%)
ОМЛ с мутацией NPM1	30 (16,7%)
ОМЛ, связанный с предшествующим МДС	22 (12,2%)
ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11	11 (6,1%)
ОМЛ с t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1	7 (3,9%)
ОМЛ, связанный с предшествующим МПН	7 (3,9%)
ОМЛ, связанный с предшествующей терапией	4 (2,2%)
ОМЛ с inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)	3 (1,7%)
ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	3 (1,7%)
ОМЛ с in-frame bZIP мутацией CEBPA	1 (0,6%)
Миелоидная саркома	1 (0,6%)
ОЛСФ с t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged	1 (0,6%)
ОМЛ с другими редкими повторяющимися транслокациями	1 (0,6%)
Не определен	4 (2,2%)
ВСЕГО	180 (100%)

Таблица 2. Сравнение клинико-биологических характеристик ОМЛ в возрастных группа до 60 лет и старше 60 лет

Характеристика	≤60 лет	> 60 лет	p
Вторичный ОМЛ	9,10%	23,00%	**< 0,0001**
Высокий риск ELN (2022)	25,10%	35,20%	**0,0139**
Комплексный кариотип	15,70%	18,40%	0,4397
t(8;21)(q22;q22.1)	6,90%	1,00%	**0,0018**
inv(16)(p13.1q22)	6,90%	2,50%	**0,0459**
+8	6,50%	11,10%	0,0852
del(17p)	2,40%	2,50%	0,9604
del(5q)	2,00%	9,50%	**0,0006**
11q23/KMT2A	5,30%	3,50%	0,371
RUNX1::RUNX1T1	9,40%	0,70%	**0,0008**
FTL3 (TKD)	7,10%	7,50%	0,8902
FLT3 (ITD)	32,50%	27,60%	0,2663
NPM1	23,20%	17,60%	0,1539
CBFB::MYH11	12,20%	2,70%	**0,0017**
Гиперэкспрессия EVI1	9,10%	2,20%	0,0699
Гиперэкспрессия WT1	58,20%	38,00%	**0,0156**

Материалы и методы. Включено 497 больных ОМЛ (исключены пациенты с ОПЛ) среднего возраста 56,3 (18–93) года, проходивших лечение в ЛОКБ, СПбГБ № 15 и РосНИИГТ в период с 2009 по 01.11.2025 г. В анализ вошли 418 пациентов с первичными ОМЛ (84,1%), ОМЛ, связанных с предшествующими МДС (n = 58), МДС/МПН (n = 17) или терапией (n = 4) — 15,9%. Средний период наблюдения составил 12,2 мес. Данные анализировали с помощью Jamovi v.2.4.8.0, R v.4.2.2.

Результаты и обсуждение. Клинико-биологические данные представлены в табл. 1, 2 и рис. 1. Отмечено значимое влияние возраста на ОВ: HR = 1,6, p = 0,001. 2-летняя ОВ в группе старше 60 лет составила 41,8% (медиана 12,3 мес.), в группе до 60 лет — 56,0% (медиана 23,4 мес.). 2-летняя ОВ в группе вторичных ОМЛ составила 31,7 против 52,0% в группе ОМЛ *de novo*, p = 0,15. Отмечены статически значимые различия в анализе ВБР: 2-летние показатели в группе первичного и вторичного ОМЛ составили 34,0 и 11,0% соответственно, p = 0,0032 (HR = 1,58, p = 0,004). По сравнению с ОМЛ *de novo* риск смерти и рецидива при трансформации из МДС повышен в 1,50 раза (p = 0,021), а из МДС/МПН — в 2,53 раза (p = 0,003). Стратификация на группы риска ELN является сильным прогностическим фактором ОВ и ВБР. Так, 2-летняя ОВ в группах риска составила: 73,3% (низкий) против 49,4% (промежуточный) (HR = 2,10, p = 0,011) и против 38,9% (высокий) (HR = 3,44, p < 0,001). Гиперлейкоцитоз в дебюте повышал риск смерти в 1,5 раза (HR = 1,50, p = 0,026). У пациентов с комплексным кариотипом (КК) отмечена более низкая 2-летняя ОВ — 40,9% (медиана 16,2 мес.) против 53,2% (медиана 29,8 мес.) без КК, p = 0,0006 (HR = 1,82, p = 0,001). Определена значимость отдельных цитогенетических маркеров в анализе ОВ, указаны значения HR: t(8;21) — 0,46 (p = 0,086), (–7) — 1,98 (p = 0,037), del(5q) — 2,51 (p = 0,001), del(17p) — 2,59 (p = 0,009), 11q23/KMT2A — 2,05 (p = 0,013). Также оценена значимость молекулярно-генетических маркеров, значения HR в анализе ОВ составили для RUNX1::RUNX1T1 — 0,30 (p = 0,041) и *FLT3* (TKD + ITD) — 1,50 (p = 0,005). Влияние сочетаний мутаций (М) генов *NPM1* и *FLT3* на 2-летнюю ОВ: дикий тип (*WT*) + *WT* — 51,4%, М + *WT* — 82,1% (HR = 0,39, p = 0,024), М + М — 43,0% (HR = 1,21, p = 0,383), *WT* + М — 30,0% (HR = 1,68, p = 0,002) относительно подгруппы *WT* + *WT* во всех случаях. Определена точка отсечения в 12 мес., после которой отмечается существенное улучшение прогноза. 2-летняя ОВ у пациентов с рецидивом в первые 12 мес. составила 24,4% против 69,9% у больных с поздним рецидивом, p < 0,001 (HR = 6,7, p < 0,001). Факторами, ассоциированными с ранней летальностью, являются: возраст >60 лет (p = 0,0135), КК (p = 0,0298), del(5q) (p = 0,0129), *FLT3*-TKD (p = 0,0296).

Заключение. Исходы ОМЛ определяются рядом факторов, среди которых ключевую роль играют возраст, вторичный генез, группа риска по ELN, а также отдельные цитогенетические и молекулярногенетические аномалии.

Рис. А) Возрастно-половая пирамида. Б) Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от возраста. В) Частота цитогенетических аберраций, дополнительная гистограмма — уровни экспрессии генов *WT1* и *EVI1*. Г) Частота молекулярно-генетических аномалий, дополнительная гистограмма — частота распределения мутаций гена *FLT3* по вариантам ITD и TKD. Д) Частота встречаемости групп риска ELN 2022. Е) Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от группы риска ELN 2022. Ж) Тепловая карта с иерархическим кластерным анализом, демонстрирующая взаимные сочетания и исключения цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров ОМЛ. З) Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от мутационного статуса генов *FLT3* и *NPM1*

Воропаева Е.Н.[1], Серегина О.Б.[2], Войтко М.С.[2], Бабаева Т.Н.[2], Максимов В.Н.[3], Поспелова Т.И.[2]

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ГЕНЕ *MIR-142* ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЕ ЦНС

[1]НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН; [2]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [3]ИЦИГ СО РАН

Введение. Показано, что мутации в гене *MIR-142* наблюдаются при системной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) в 12–20%. Высокий уровень экспрессии miR-142 при данном заболевании ассоциирован со снижением показателей выживаемости пациентов. При этом патогенетическая роль молекулярно-генетических нарушений *MIR-142* в развитии первичных лимфом центральной нервной системы (ПЛЦНС) не изучена.

Цель работы. Оценить частоту, механизмы и значение нарушений в гене *MIR-142* при ПЛЦНС.

Материалы и методы. Проанализировано 35 образцов ДНК из опухолевой ткани пациентов с ПЛЦНС, гистологический тип — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Выявление мутаций в гене *MIR-142* проводилось методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Выполнялось предсказание *in silico* вторичной структуры шпильки микроРНК и генов-мишеней для ключевых последовательностей микроРНК, а также анализ обогащения терминов генных онтологий молекулярных функций и биологических процессов. Уровень метилирования гена *MIR-142* оценивали по результатам

метил-специфичной ПЦР с помощью цифровой денситометрии гелей. Анализ копийности гена *MIR-142* проводился по данным профилирования образцов ПЛЦНС с применением микрочипов Affymetrix SNP 6.0 (n = 43), представленным в открытых базах данных.

Результаты и обсуждение. Частота мутаций в группе исследования составила 37,1%, что значительно превосходит данные литературы для системных ДВККЛ. В каждом третьем случае обнаружения мутаций имели место множественные варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) *MIR-142*. Подавляющая часть (72,2%) выявленных ВНП были расположены вне областей, кодирующих зрелые цепи микроРНК, 27,8% затрагивали последовательность зрелой miR-142-5p. Анализ *in silico* влияния ВНП в ключевой последовательности miR-142-5p, показал существенное изменение спектра взаимодействий и сокращение числа потенциальных мишеней микроРНК, что нашло прямое отражение в результатах анализа обогащения терминов генных онтологий для полученных списков генов. Данные метил-специфичной ПЦР указывают на снижение уровня метилирования гена *MIR-142* в опухолевой ткани ПЛЦНС в сравнении со здоровой лимфоидной тканью. По результатам анализа профилирования на микрочипах Affymetrix SNP 6.0 17/43 (39,6%) образцов имели делецию локуса расположения анализируемого гена, которая, однако, носила субклональный характер (лишь от 1,6 до 36,8% опухолевых клеток имели данное нарушение). В то же время 13/43 (30,2%) образцов имели амплификацию гена *MIR-142*.

Заключение. *MIR-142* является наиболее часто мутирующим геном микроРНК при ПЛЦНС. Мутации широко разбросаны по последовательности гена. ВНП «ключевой» последовательности нарушают взаимодействие с мишенями, тогда как в других участках меняют термодинамические свойства, стабильность молекулы микроРНК-предшественника. При множественных мутациях наблюдается наиболее глубокое изменение вторичной структуры шпильки микроРНК. Показано наличие снижения уровня метилирования и амплификация гена *MIR-142* в опухолевой ткани ПЛЦНС, что может быть механизмами изменения уровня экспрессии зрелых цепей микроРНК.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-25-00068.

Воропаева Е.Н.[1], Бурундукова М.В.[2], Кузнецова И.А.[3], Нечунаева И.Н.[3], Максимов В.Н.[1], Поспелова Т.И.[4]

ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН; [2]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [3]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [4]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России

Введение. Анализ свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в плазме крови больных является возможной опцией для оценки прогрессирования заболевания и эффективности лечения у пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Вместе с тем в настоящее время существует очень мало исследований, изучающих потенциал сцДНК в плазме пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Цель работы. Провести оценку клинического значения анализа сцДНК в плазме крови пациентов с ОМЛ в различные этапы терапии заболевания.

Материалы и методы. Группу исследования составили 26 пациентов с ОМЛ. Цельную кровь забирали в специализированные пробирки для стабилизации сцДНК PAXgene Blood ccfDNA Tube (QIAGEN, Германия) и обрабатывали в соответствии с протоколом производителя в следующие временные точки: на момент диагностики опухоли, констатации ремиссии и перед курсами консолидирующей/поддерживающей терапии. Выделение сцДНК проводили с помощью QIAamp MinElute ccfDNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Концентрацию и целостность сцДНК определяли методом количественной ПЦР на аппарате QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США) в трех повторах с наработкой двух ампликонов гена ACTB различной длины. Методом количественной ПЦР на аппарате QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США) выполнялась оценка содержания по сцДНК мутации p.W288Cfs*12 гена *NPM1* (вставка типа A) в динамике специфического противоопухолевого лечения.

Результаты и обсуждение. Установлено, что концентрация сцДНК у пациентов на момент диагностики ОМЛ характеризуется значительным разбросом значений, однако динамика данного показателя отражает характер течения опухолевого процесса на уровне отдельных наблюдений. Средняя концентрация сцДНК у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ составила 89,35 ± 14,3 нг/мл, у достигших ремиссии — 11,47 ± 5,46 нг/мл (p = 0,046). Установлено, что целостность сцДНК пациентов с МОБ+ ремиссией значимо выше, чем у пациентов с МОБ– статусом в ремиссии ОМЛ (p = 0,010). При анализе сцДНК отмечается снижение уровня мутантного аллеля p.W288Cfs*12 гена *NPM1* на фоне проводимого лечения ОМЛ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной ценности при ОМЛ анализа концентрации и целостности сцДНК для отслеживания эффективности лечения и уровня МОБ, а также возможности количественного мониторинга опухоль-ассоциированных мутаций по сцДНК.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-25-20030 и Министерства науки и инновационной политики Новосибирской области (№ 30-2025-000978).

Выборных Д.Э., Горенкова Л.Г., Есина Л.В., Куликов С.М.

ХРОНИЧЕСКИЙ КОЖНЫЙ ЗУД ПРИ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический кожный зуд (КЗ) является одним из наиболее тягостных симптомов при кожных Т-клеточных лимфомах (КТКЛ), особенно при грибовидном микозе и синдроме Сезари. Он существенно снижает качество жизни, связан с нейроиммунными механизмами, и нередко сопровождается выраженными психоэмоциональными нарушениями, что делает его важным клинико-психосоматическим феноменом.

Цель работы. Оценить соматические, психопатологические и психологические факторы, определяющие хронический зуд у пациентов с КТКЛ, а также описать его эмоционально-поведенческие особенности, включая феномен удовольствия при расчесывании.

Материалы и методы. В исследовании обследованы 58 пациентов с КТКЛ (2024–2025 гг.). Использованы: психиатрическое интервью, Эппендорфский опросник зуда, шкалы BDI, BAI, TAS-26, SCL-90-R. Проводилась сравнительная клинико-психометрическая и статистическая оценка с применением SAS V9.4.

Результаты и обсуждение. Хронический зуд обнаружен у 84,5% пациентов, чаще при стадиях IIA–IIB грибовидного микоза и IVA синдрома Сезари. Поражения кожи включали лихенификацию, экскориации, корочки и другие кожные элементы. У 58,8% пациентов отмечено получения удовольствия от расчесывания как признак нарушенной эмоциональной регуляции. У 39,7% выявлены психические расстройства; выраженность симптомов депрессии был значимо выше у больных с зудом (p = 0,037). Выраженность зуда коррелировала с аффективными нарушениями, самостигматизацией и сенситивными идеями отношения.

Заключение. Зуд при КТКЛ представляет собой не только дерматологический, но и психосоматический и нейроиммунный феномен, формируемый взаимодействием воспаления, центральной сенситизации и аффективных нарушений. Эффективная терапия требует мультидисциплинарного подхода с обязательной психиатрической и психотерапевтической поддержкой.

Габеева Н.Г.[1], Королева Д.А.[1,2], Бидерман Б.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Судариков А.Б.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *TP53* НА ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

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

Введение. Мутации в гене *TP53* (mutTP53) являются одним из наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза при лимфоидных опухолях. Агрессивные В-клеточные лимфомы (АВЛ) крайне гетерогенны, что обусловлено различными молекулярными механизмами и активацией множества сигнальных путей. Вследствие этого вклад mutTP53 в формирование химиорезистентности неизвестен. Несмотря на очевидную клиническую значимость, точная степень влияния mutTP53 на прогноз между различными АВЛ может существенно варьировать.

Цель работы. Оценить частоту и клиническое значение mutTP53 у больных различными вариантами АВЛ при применении интенсивной терапии (ИТ).

Материалы и методы. В исследование были включены 119 больных с АВЛ. Из них диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 76 больных, медиана возраста 63 (25–75) года; М/Ж = 43/33; IPI >2 у 48 (63%); В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой MYC/BCL2/BCL6 (ЛВЗ MYC/BCL2/BCL6) и ЛВЗ без дополнительного уточнения (ЛВЗ БДУ) объединены в общую группу ЛВЗ — 22 больных, медиана возраста 43 (25–73) года; М/Ж = 87/74; IPI >2 у 15(68%). лимфома Беркитта (ЛБ) — 21 больной, медиана возраста 32 (18–69) года; М/Ж = 11/11; IPI >2 — у 16 (76%). Все больные получали интенсивную терапию по программе R-mNHL-BFM-90 ± Тарг. Мутации в гене *TP53* (4–10-й экзоны) исследовали методом высокопроизводительного секвенирования либо методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Всего выявлено 35 (29%) случаев с mutTP53. В группе ДВККЛ mutTP53 выявлена у 19/76 (25%), из них у 5 (26%) развились рецидив/резистентность (р/р). В группе с диким типом (wtTP53) р/р развились у 6/57 (10,5%). 3-летняя ОВ в группе с mutTP53 составила 94% против 92% при wtTP53 (p = 0,86); БСВ 72 — и 89%, соответственно (p = 0,04) (рис. 1). В группе ЛВСЗ mutTP53 выявлена у 4/22 (18%), из них у ¾ (75%) развились р/р. В группе wtTP53 р/р отмечены у 5/18 (27,7%). 3-летняя ОВ в группе с mutTP53 составила 100% против 86% при wtTP53 (p = 0,5); БСВ — 25 и 76% соответственно (p = 0,05) (рис. 2). В группе ЛБ mutTP53 выявлена у 12/21 (57%), из них у 2/12 (16,6%) развились р/р, 1 больной — ранняя смерть на терапии. В группе wtTP53 р/р не отмечено. 3-летняя ОВ в группе с mutTP53 составила 65% против 100% при wtTP53 (p = 0,08); БСВ — 75 и 100%, соответственно (p = 0,13) (рис. 3).

Заключение. Полученные результаты показывают, что частота мутаций в гене *TP53* у пациентов с АВЛ значительно различается. Чаще всего встречаются при ЛБ. Однако по результатам нашего исследования mutTP53 при ЛБ при проведении интенсивной терапии влияет на прогноз значительно меньше, чем, например, при ДВККЛ. Необходимо провести исследование на большей выборке больных.

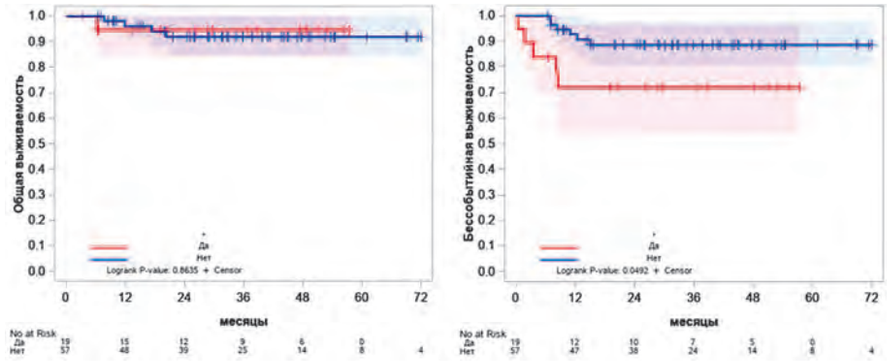


Рис. 1. Общая и бессобытийная выживаемость у больных ДВККЛ в зависимости от mutTP53

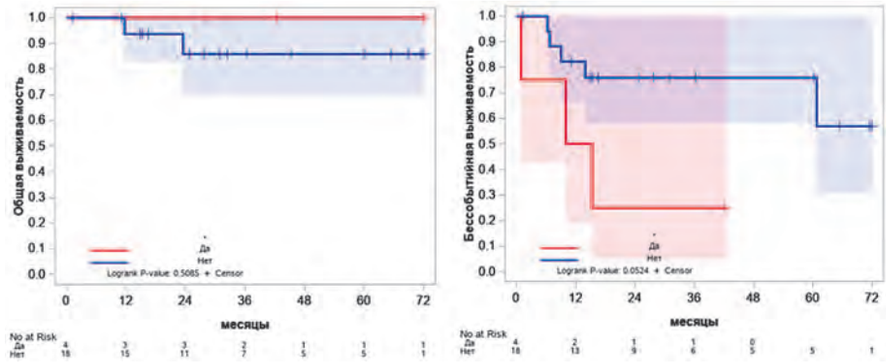


Рис. 2. Общая и бессобытийная выживаемость у больных ЛВСЗ в зависимости от mutTP53

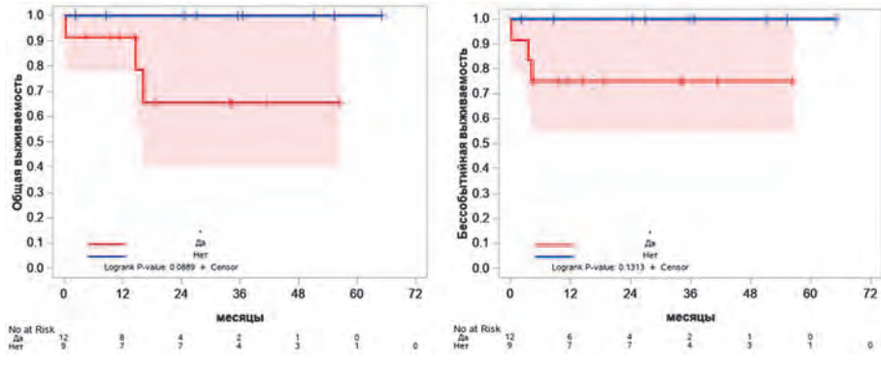


Рис. 3. Общая и бессобытийная выживаемость у больных ЛБ в зависимости от mutTP53

Габеева Н.Г.[1], Бидерман Б.В.[1], Королева Д.А.[1,2], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Обухова Т.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Судариков А.Б.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ, СПЕКТРА И КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА *TP53* ПРИ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ (АВЛ)

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

Введение. Для хронического лимфолейкоза и лимфомы из клеток мантийной зоны значение аномалий гена *TP53* определено. При агрессивных В-клеточных лимфомах (АВЛ) результаты противоречивы. Данные об эффективности интенсивных программ терапии (ИТ) у больных АВЛ с mutTP53 минимальны.

Цель работы. Определить частоту аномалий гена *TP53*, оценить эффективность ИТ в группе больных с mutTP53.

Материалы и методы. С 2015 по 2025 г. в отделении получили лечение 312 первичных больных АВЛ (исключены ДВККЛ ЦНС). Исследование мутационного статуса гена *TP53* выполнено 181 больным методом высокопроизводительного секвенирования либо методом секвенирования по Сэнгеру. Делецию 17-й хромосомы в локусе гена *TP53* (del17p13) определяли методом FISH. Лечение проводилось в соответствии с принятыми в отделении протоколами ИТ (R-mNHL-BFM-90 ±Tapr) —162 больных и неинтенсивной (неИТ) (R-CHOP/R-EPOCH ± Tapr) —19 больных.

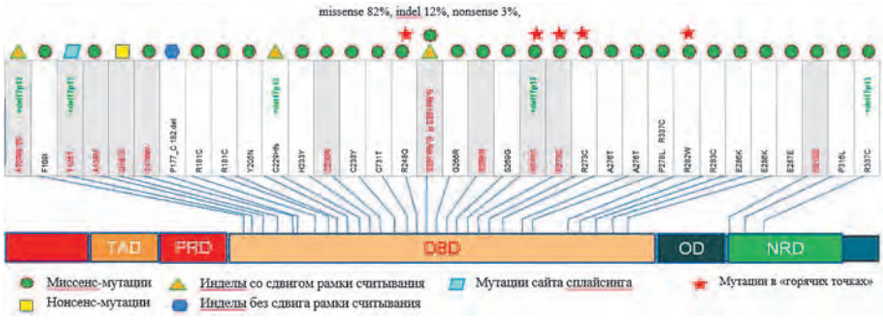


Рис. 1. Спектр выявленных мутаций в гене *TP53* у больных АВЛ

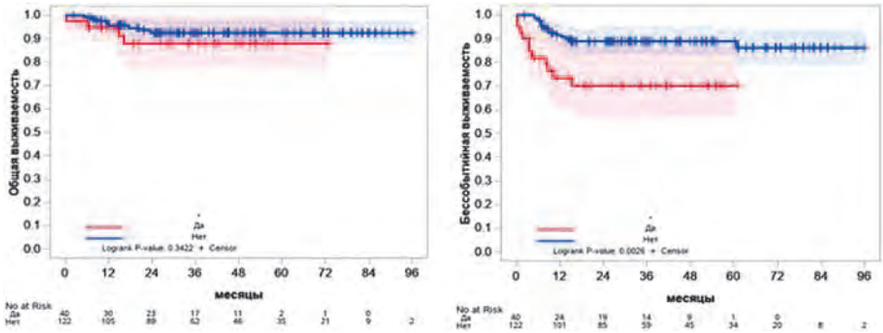


Рис. 2. Общая и бессобытийная выживаемость у больных АВЛ на ИТ в зависимости от mutTP53

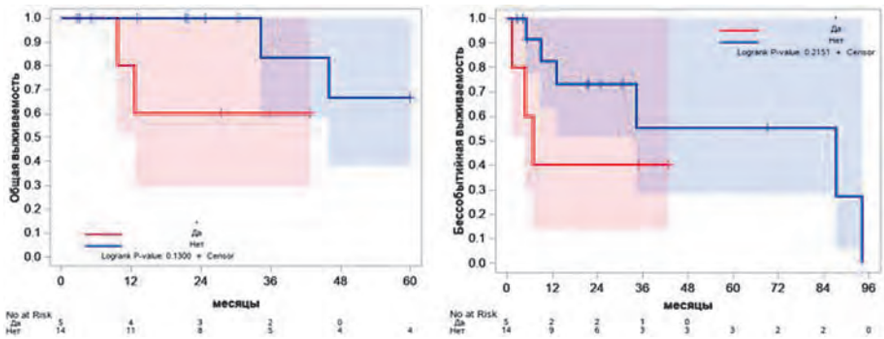


Рис. 3. Общая и бессобытийная выживаемость у больных АВЛ на неИТ в зависимости от mutTP53

Результаты и обсуждение. Из 181 больного mutTP53 выявлены у 45 (24,8%). Из них ЛБ — 12/23 (52%), В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности без дополнительного уточнения (ЛВЗ БДУ) — 2/5 (40%), ДВККЛ — 22/87 (25%), ПБЛ — 1/3 (33%), ЛВЗ с перестройкой MYC/BCL2/BCL6 (ЛВЗ MYC/BCL2/BCL6) — 3/18 (16,6%), ПМЛ — 2/19 (10,5%), ФЛ3А/В — 2/25 (8%), лимфома серой зоны — 1/1 (100%) (табл. 1). У 5/45(11%) больных выявлены hotspots-мутации (рис. 3). В группе больных с mutTP53 при сравнении с немутированными (wtTP53) чаще встречались случаи с IPI >2 (72% против 64%) и с ЛДГ >N (80% против 75%). Del17p13 выявлена у 4 из 9 (44%) с mutTP53 и у 1 из 35 (3%) с wtTP53. В группе получивших ИТ из 40 больных с mutTP53 у 29 (72,5%) достигнута ПР, у 10 (25%) развились рецидив/резистентность (р/р), у 1 (2,5%) — ранняя смерть от синдрома лизиса опухоли. Ремиссии удалось добиться у 7 из 10 (70%) (4 — после CAR-T, 1 — после алло-ТГСК, 2 — после ХТ + Tapr), погибли от прогрессии 3 (30%). Из 122 больных с wtTP53, получавших ИТ, у 108 (88,5%) достигнута ПР, у 14 (11,4%) развились р/р. Ремиссия достигнута у 6 из 14 (42,8%) (2 после CAR-T, 4 после ХТ + Tapr); погибли от прогрессии 8 из 14 (57%). В группе больных получивших неИТ из 5 больных с mutTP53 у 2 (40%) — ПР, у 3 (60%) развились р/р. Ремиссии удалось добиться у 1 (33%) (ХТ + Tapr), погибли от прогрессии 2 (67%). Из 14 больных с wtTP53 у 8 (57%) ПР, у 6 (43%) развились р/р. Ремиссия достигнута у 5 (83%) (2 после CAR-T, 3 после ХТ + Tapr); 1 (17%) погиб от прогрессии (табл. 2). При проведении ИТ 3-летняя ОВ в группе с mutTP53 составила 88% против 93% с wtTP53 (p = 0,36). 3-летняя БСВ в группе с mutTP53 составила 70% против 89% с wtTP53 (p = 0,0026). При проведении неИТ 3-летняя ОВ в группе с mutTP53 составила 58% против 81% с wtTP53 (p = 0,13). 3-летняя БСВ в группе mutTP53 составила 40% против 55% с wtTP53 (p = 0,21) (рис. 1, 2).

Заключение. Впервые была показана высокая эффективность ИТ по программе R-mNHL-BFM-90 ± Tapr у больных АВЛ с mutTP53 в сравнении с историческим контролем на стандартной терапии. Для выделения группы с крайне неблагоприятным прогнозом и выбора оптимальной стратегии терапии среди больных АВЛ необходимо обязательное определение мутационного статуса гена *TP53* уже в дебюте заболевания. В случае развития р/р наиболее перспективными представляются современная клеточная и иммунотерапия (CAR-T, BCMA, алло-ТГСК).

Таблица 1. Характеристика 181 больных АВЛ с/без mutTP53

	Всего (n, %)	mutTP53 (n, %)	wtTP53 (n, %)
АВЛ	181	45(24,8%)	136 (75,2%)
ДВККЛ	87	22 (25%)	65 (75%)
GCB	34	4 (12%)	30 (88%)
non-GCB	53	18 (34%)	35 (66%)
ЛВЗ БДУ	5	2 (40%)	3 (60%)
ЛВЗ MYC/BCL2/BCL6	18	3 (16,6%)	15 (83,4%)
ЛБ	23	12 (52%)	11 (48%)
ПМЛ	19	2 (10,5%)	17 (89,5%)
ФЛ 3В	25	2 (8%)	23 (92%)
ЛСЗ	1	1 (100%)	–
ПБЛ	3	1 (33%)	2 (67%)
Медиана возраста, лет	43 (18–76)	45 (18–75)	44 (20–76)
ЛДГ > N	134 (74%)	36 (80%)	98 (72%)
IPI > 2	120 (66%)	32 (71%)	88 (64%)
делеция 17p.13	5/44 (11,4%)	4/9 (44,4%)	1/35(3%)

Таблица 2. Неудачи терапии больных АВЛ с/без mutTP53

	mutTP53+ (n, %)	wtTP53 (n, %)
R-mNHL-BFM-90 ± Tapr		
Рецидив/резистентность	10/40 (26%)	14/122 (11%)
Ремиссия достигнута	7/10 (70%)	6/14 (43%)
Смерть от прогрессии	3/10 (30%)	8/14 (57%)
R-CHOP/R-EPOCH ± Tapr		
Рецидив/прогрессия	3/5 (60%)	6/14 (42%)
Ремиссия достигнута	1/3 (33%)	5/6 (83%)
Смерть от прогрессии	2/3 (66,6%)	1/6 (17%)

Галанин В.В.[1], Бахтина В.И.[1], Демко И.В.[2]

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА И ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск; [2]ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Введение. Актуальность изучения иммунодефицитных состояний у пациентов с множественной миеломой обусловлена значительным влиянием этих нарушений на прогноз заболевания, риск развития тяжелых инфекционных осложнений и общую выживаемость пациентов. Гуморальный иммунодефицит, возникающий в результате подавления продукции нормальных иммуноглобулинов и угнетения функции В-лимфоцитов, является одним из ключевых факторов риска инфекционных осложнений у данной категории пациентов. Настоящая работа посвящена исследованию распространенности гуморального иммунодефицита и частоты тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой, получающих стандартную терапию в современных российских условиях.

Цель работы. Изучение частоты встречаемости гипогамма-глобулинемии и тяжелых инфекционных осложнений в популяции пациентов с множественной миеломой в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациентов с ММ, проходивших лечение в отделении гематологии и химиотерапии № 1 КГБУЗ «ККБ» г. Красноярска за период с июля 2024 по июль 2025 г. Из них 47,1% мужчин и 52,9% женщин с медианой возраста 65 (42–81) лет. Все пациенты стадированы по системе ISS: I стадия — 9 (12,9%), II — у 30 (42,7%), III — у 31 (44,4%) пациентов. 34 пациента (48,6%) — первичные (ранее не получавшие программную химиотерапию), 36 пациентов (51,4%) — получившие 2 и более линии терапии. Схема 1 линии у всех пациентов включала бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии. Для проверки ассоциативности признаков использован критерий согласия Пирсона (χ^2).

Результаты и обсуждение. Всем пациентам проводилось исследование содержания иммуноглобулинов классов A, M и G в сыворотке крови каждые 2–3 месяца. У 40 пациентов (57,1%) за время наблюдения была зарегистрирована гипогамма-глобулинемия, у 28 пациентов (40%) — нормальное содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови, двум пациентам (2,9%) исследование не проводилось. Также за время годового наблюдения у больных регистрировались инфекционные осложнения, потребовавшие обращения за медицинской помощью. Всего пациентов с инфекционным синдромом — 17 (3 пациента с герпес-зостер-инфекцией, 13 — 1 и более случаев бактериальной пневмонии за год наблюдения, 1 — грибковая инфекция), у 6 из них инфекционный процесс послужил причиной смертельного исхода. Среди пациентов с инфекционным синдромом 76,5% имели гипогамма-глобулинемию, среди умерших — у 83,3%. Пациенты, имеющие гипогамма-глобулинемию, имели более высокий риск развития инфекции (различия достоверны; $p = 0{,}044$). Также отметим, что большинство пациентов с неблагоприятным исходом (смерть от инфекции) имели гипогамма-глобулинемию, подчеркивая ее большое значение как фактора риска тяжелого течения инфекционных осложнений.

Заключение. Таким образом, наличие гипогамма-глобулинемии действительно ассоциируется с повышенным риском инфекционных осложнений, что требует рутинного исследования уровня иммуноглобулинов сыворотки крови и своевременного назначения заместительной терапии внутривенными препаратами иммуноглобулина человека нормального.

Галицына А.Б.[1], Фалалеева Н.А.[1], Левковский О.В.[2]

ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ

[1]МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; [2]Ассоциация онкологов России

Введение. Одной из наиболее неблагоприятных особенностей течения инфекционного процесса, обусловленного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является существенное повышение риска развития злокачественных новообразований (ЗНО). Неходжкинские лимфомы (НХЛ), оставаясь наиболее распространенным типом ЗНО у ВИЧ-инфицированных людей, представляют серьезную угрозу для их жизни. Традиционно считается, что прогноз для больных ВИЧ-ДВККЛ хуже, чем для неинфицированных больных ДВККЛ.

Цель работы. Обобщение накопленного опыта терапии больных ВИЧ-ДВККЛ, сравнение характеристик пациентов, методов лечения и исходов терапии ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения больных ДВККЛ, получивших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2018 по 2025 год. В работу включены 384 первичных больных ДВККЛ, в том числе 60 (15,6%) пациентов с наличием ВИЧ-инфекции. Ко времени начала противовирусной терапии 3-я стадия ВИЧ-инфекции была установлена у 6 (10%), 4-я стадия — у 54 (90%). До начала противоопухолевой терапии антивирусную терапию (АРТ) получали все пациенты. Противоопухолевая терапия в группе больных ДВККЛ проводилась по схемам R-CHOP, R-mini-CHOP, R-EPOCH, другим схемам. В группе больных ВИЧ-ДВККЛ использовались схемы R-EPOCH и R-CODOX-M/R-IVAC.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании группа больных ВИЧ-ДВККЛ отличалась по сравнению с группой ДВККЛ большей частотой пациентов мужского пола (60 и 46,9% соответственно), симптомов интоксикации (41,7 и 29,6% соответственно), IV стадии заболевания (83,35 и 67% соответственно), повышения уровня ЛДГ (68,3 и 53,4% соответственно), опухолевого поражения костного мозга (28,3 и 19,1% соответственно). Хотя экстранодальное поражение в обеих группах регистрировалось с одинаковой частотой (81,7 и 82,7%), множественность экстранодальных очагов (3 и более очагов одновременно) отмечалась среди больных ВИЧДВККЛ чаще (31,7 и 12,9%). Наоборот, более агрессивный подтип опухоли (non-GCB) у больных ВИЧ-ДВККЛ встречался реже (55,3 и 74,9% соответственно). Различие между группами больных ДВККЛ и ВИЧ-ДВККЛ по частоте полных ответов на проведенную терапию, зарегистрированных по данным ПЭТ/КТ, оказалось статистически не значимым ($p = 0{,}15$). Достоверного различия между группами ДВККЛ и ВИЧ-ДВККЛ по показателям 2-летней выживаемости без прогрессии (78,7 и 74,6% соответственно, $p = 0{,}468$) и 2-летней общей выживаемости (91,9 и 89,6% соответственно, $p = 0{,}554$) не обнаружено. Статистически значимо чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией устанавливалась гематологическая токсичность со стороны всех ростков кроветворения ($p < 0{,}001$), гепатотоксичность ($p < 0{,}001$), а также фебрильная нейтропения и инфекционные осложнения ($p < 0{,}001$).

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что эффективность лечения больных ВИЧ-инфицированных больных ДВККЛ не уступает результатам лечения больных ДВККЛ в общей популяции. Неотъемлемым условием успешности противоопухолевой терапии является проведение ее на фоне адекватной антиретровирусной терапии с мониторингом межлекарственных взаимодействий, а также интенсивная профилактики инфекционных осложнений.

Гарифуллина А.Г., Бакиров Б.А.

САРКОПЕНИЯ КАК ФАКТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБОУ ВО «БГМУ»

Введение. Саркопения представляет собой прогностически неблагоприятное состояние у гематологических пациентов, однако ее значение при хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ) изучено недостаточно. Сочетание хронического воспаления, метаболических нарушений и возрастных изменений при ХМПЗ создает предпосылки для развития мышечной дисфункции.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости саркопении и провести сравнительный анализ клинико-функциональных и лабораторных показателей у пациентов с ХМПЗ в зависимости от наличия мышечного дефицита.

Материалы и методы. В проспективное исследование включен 51 пациент с ХМПЗ (истинная полицитемия — 59%, эссенциальная тромбоцитемия — 27%, первичный миелофиброз — 14%). Диагностика саркопении проводилась в соответствии с алгоритмом EWGSOP2 и включала скрининг (опросник SARC-F), оценку мышечной силы (кистевая динамометрия) и физической производительности (краткая батарея тестов SPPB, тест 10-минутной ходьбы).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ХМПЗ в зависимости от наличия саркопении

Параметр	С саркопенией (n=9)	Без саркопении (n=42)	p-value
Возраст (лет)	70,1 ± 7,8	58,1 ± 11,9	<0,001
Женщины	67% (6/9)	55% (23/42)	0,51
ИМТ (кг/м²)	24,9 ± 5,4	28,3 ± 4,8	0,048
Тип ХМПЗ			
Истинная полицитемия	56% (5/9)	60% (25/42)	0,83
Эссенциальная тромбоцитемия	33% (3/9)	26% (11/42)	0,65
Первичный миелофиброз	11% (1/9)	14% (6/42)	0,79
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет 2 типа	44% (4/9)	19% (8/42)	0,049
Артериальная гипертензия	89% (8/9)	69% (29/42)	0,23
ХБП (стадии 3-5)	56% (5/9)	17% (7/42)	0,024
Индекс Чарлсона	**6,1 ± 1,7**	**3,6 ± 1,9**	**<0,001**

Результаты и обсуждение. Саркопения выявлена у 17,6% пациентов, что подтверждает ее клиническую значимость в данной популяции. Сравнительный анализ показал, что пациенты с саркопенией были достоверно старше (70,1 vs 58,1 года; $p < 0,001$) и имели более высокий индекс коморбидности Чарлсона (6,1 vs 3,6; $p < 0,001$). Выявленные глубокие функциональные нарушения подтверждаются значительным снижением физической работоспособности по шкале SPPB (5,3 vs 9,1 балла; $p < 0,001$) и толерантности к нагрузке (дистанция ходьбы: 172,8 vs 263,7 м; $p = 0,001$). Особого внимания заслуживает выявленная связь саркопении с лабораторными показателями: статистически значимое снижение уровня гемоглобина (126,4 vs 146,2 г/л; $p = 0,016$) и гематокрита (38,9% vs 44,1%; $p = 0,038$) в группе с саркопенией может отражать общие патогенетические механизмы, связанные с хроническим воспалением и более тяжелым течением основного заболевания. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа Wang H. et al. (2024), также выявившего ассоциацию между низким уровнем гемоглобина и саркопенией.

Заключение. Саркопения является клинически значимым коморбидным состоянием при ХМПЗ, ассоциированным с более старшим возрастом, высокой коморбидной нагрузкой, значительным функциональным снижением и лабораторными признаками более тяжелого течения заболевания. Полученные данные обосновывают необходимость интеграции скрининга на саркопению в алгоритмы ведения пациентов с ХМПЗ.

Таблица 2. Сравнительный анализ лабораторных показателей

Параметр	С саркопенией (n=9)	Без саркопении (n=42)	p-value
Гемоглобин (HGB, г/л)	126,4 ± 17,2	146,2 ± 23,4	0,016
Гематокрит (HCT, %)	38,9 ± 5,2	44,1 ± 7,0	0,038
Креатинин (мкмоль/л)	95,6 ± 23,4	89,4 ± 21,3	0,42
С-реактивный белок (СРБ, мг/л)	8,2 ± 7,1	4,3 ± 5,8	0,07
Тромбоциты (PLT, ×10⁹/л)	428,3 ± 198,1	404,1 ± 195,2	0,73
Лейкоциты (WBC, ×10⁹/л)	9,8 ± 4,1	10,8 ± 8,6	0,78
Общий белок (г/л)	73.06 [70.25-76.42]	71.6 [68.7-76.0]	0,812

Гармаева Т.Ц.[1,3], Менделеева Л.П.[1], Джулакян У.Л.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ЗА 2014–2024 ГОДЫ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО ИНДЕКСА НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Введение. Практическая значимость качественного и полноценного учета, сбора, мониторинга всех видов научных публикаций на портале Научной электронной библиотеки (НЭБ, eLibrary.ru) ежегодно возрастает. Создание и поддержание актуальной базы данных научного архива публикаций Центра имеет определяющее значение для оптимального широкодоступного функционирования информационно-аналитической системы Science Index (ИАС SI) РИНЦ с автоматическими расчетами объективных количественных и качественных индикаторов — целевых показателей результатов научной деятельности.

Цель работы. Оценка динамики наукометрических показателей для определения востребованности публикаций Центра (чтение и ссылки) по профилю «гематология».

Материалы и методы. Методологически научно-организационные работы с массивами данных в ИАС SI осуществляли перманентно по поиску всех видов профильных публикаций и цитирований/ссылок авторов, их аффилированию, библиографическим описаниям, привязке, вводу данных, поэтапной проверке и подтверждению выполненных работ операторами SI; непрерывному наполнению

базы данных аффилированными публикациями и ссылками и удалению не принадлежащих публикаций и ссылок по каждому автору (более 800); обновлению данных личных профилей сотрудников. Пополнение базы данных РИНЦ публикациями/цитированиями путем их автоматической загрузки из внешних источников, а также методом самостоятельного поиска персональных статей и каждой ссылки с ручным вводом их описаний позволило обеспечить успешную работу и поддержание ИАС SI для достижения наилучших результатов, рейтингования.

Результаты и обсуждение. За 10 лет общее число публикаций на портале НЭБ увеличилось в 5 раз (с 3900 до 21 000), не менее 37% из них были введены в ИАС SI вручную. Количество цитирований всего 143 223, из них 90% внешние. Число работающих авторов, зарегистрированных в ИАС SI, 464. Среди 55 научных учреждений Минздрава России Центр ежегодно входит в топ-10 по целевым показателям: индекс Хирша (ИХ) за 10 лет вырос на 104 единицы (с 41 до 145) — 7-е место; число авторов с ИХ 10 и более выросло с 7 до 88, число авторов с ИХ 20 и более увеличилось вдвое за 3 года; по числу публикаций за 5 лет (3871) — 8-е место, из них 23% — в зарубежных журналах, 74% входят в перечень ВАК (10-е место), 65% входят в перечень изданий, индексируемых мировыми цитатными базами данных (4-е место). По комплексному баллу публикационной результативности за 2024 год (2633,5) у Центра 2-е место. В топе организаций, цитирующих публикации: Пироговский и Сеченовский университеты, НМИЦ «АГП им. В.А. Кулакова» Минздрава России и ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; в топе цитирований (более 1000 ссылок) статья 2020 года международных экспертов Европейской сети Leukemia.Net по терапии хронического миелолейкоза.

Заключение. Важной вехой научно-организационной деятельности явилось создание и развитие информационного архива для методического обеспечения разделов научных исследований и разработок путем высококачественного учета публикационной активности и цитируемости на портале НЭБ и отработки инфраструктурных основ будущих глобальных библиографических платформ.

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

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ОНКОТЕРАПИИ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Современная противоопухолевая терапия повышает выживаемость онкобольных, но сопровождается сердечно-сосудистой токсичностью (ССТ). Известные факторы риска не объясняют индивидуальной вариабельности развития ССТ, поэтому изучается роль генетической предрасположенности.

Цель работы. Изучить генетические полиморфизмы, достоверно ассоциированных с риском возникновения ССТ у пациентов, получающих терапию антрациклин-содержащими схемами.

Материалы и методы. Исследована генетическая особенность 83 больных с диагнозом фолликулярная лимфома, которым проведена терапия по схеме R-CHOP: 34 пациента с ССТ, мужчин *n* = 15 (44,1%), возраст 59,0 (51,5; 69,0) года и 49 пациентов без нее, 55,0 (47,0; 66,5) года, мужчин *n* = 27 (55,1%). Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови при помощи набора HiPure Blood DNA Mini Kit (Magen) в соответствии с инструкцией производителя. Генотипирование всех образцов ДНК проводилось на платформе DNBSEQ-G400 (MGI). Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, выписка № 239 от 10.2021. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. На старте исследования пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, схеме получаемой терапии, количеству трудоустроенных. Факт табакокурения и ИМТ были закономерно достоверно выше у больных с возникшей КВТ. У больных с КВТ зарегистрирован более продолжительный QTc, более высокий уровень гликемии и более низкое значение GLS LV весь период наблюдения. Изменение тропонина Т, общего холестерина и ФВ ЛЖ на всем периоде наблюдения оказалось неинформативным. Уровень NT-proBNP зафиксирован как достоверно более высокий у пациентов с КВТ после окончания курса противоопухолевой терапии. Среди исследуемых пациентов в настоящей работе выявлены варианты полиморфизмов, обладающих токсическим и протективным эффектом в отношении ССС. Снижает риск развития ССТ: носительство альтернативного аллея А варианта SLC39A13 (в 2 раза, ОШ = 0,48), носительство альтернативного аллеля А вариантов rs212088 и rs35604 (в 4,8 и 2,5 раза, ОШ = 0,21; ОШ = 0,41), носительство аллелей С вариантов rs1128503 и rs2235033 гена *ABCB1* (в 2 раза, ОШ = 0,5; ОШ = 0,53), rs1056892 и rs2835286 в гене *CBR3* (в 2 раза, ОШ = 0,39; ОШ = 0,43), носительство альтернативного аллеля С варианта rs1549758 в гене *NOS3* (в 3,4 раза, ОШ = 0,29), носительство альтернативного алллеля Т варианта rs3731750 в гене *TTN* (в 1,7 раза, ОШ = 0,56). Повышает риск развития ССТ: 3 варианта гена *NCF4* rs2072708, rs2072710 и rs2075939; для гаплотипа AAC наблюдалось повышение риска в 9,7 раза (ОШ = 9,7; 95% ДИ: 1,9–50,1; *p* = 0,006); чуть меньший эффект, выражающийся в увеличении риска развития КВТ в 10,2 раза, наблюдался у гаплотипа GTCA вариантов rs1443638, rs2306422, rs72547284 и rs11661275 в генах *CELF4, CYBA* и *FHOD3* (ОШ = 10,2; 95% ДИ: 2,12–48,9; *p* = 0,006). Оценка характера и силы межгенных взаимодействий, а также их визуализация проводилась с помощью метода MDR (рис.).

Заключение. Выявление генетических маркеров ССТ может стать основой для персонализированного подхода к выбору терапии, позволяя своевременно применять профилактические стратегии.

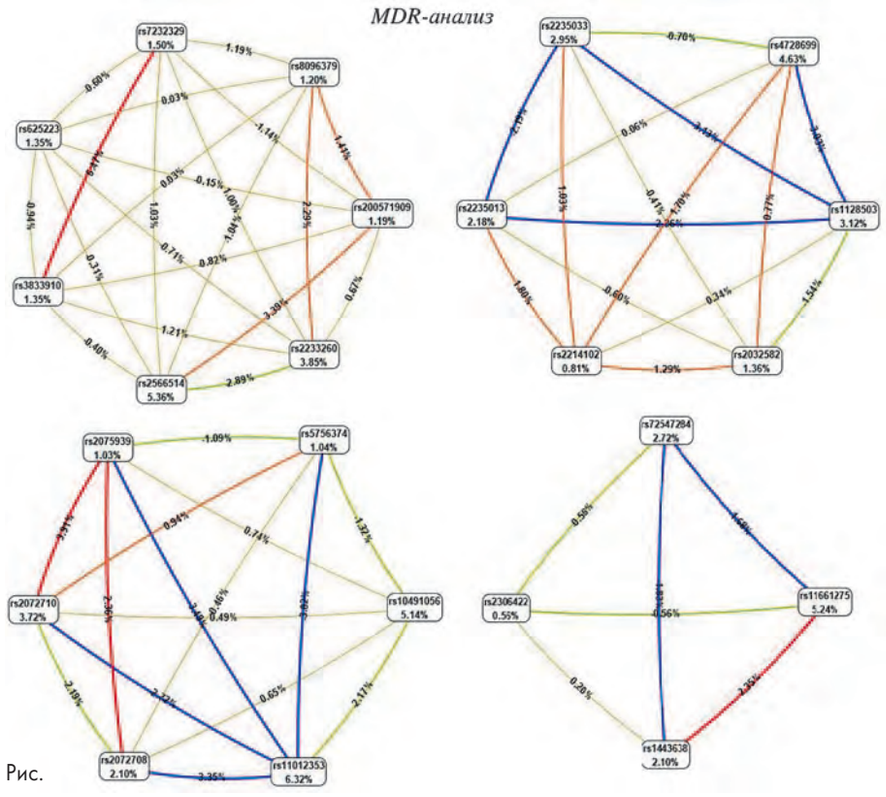


Рис.

Гительзон Д.Г.[1], Васильев А.Э.[1], Данишян К.И.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ

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

Введение. Варикозная болезнь нижних конечностей является наиболее распространенным сосудистым заболеванием. Кроме консервативного лечения (компрессионный трикотаж и флеботонизирующие лекарственные препараты) нередко требуется выполнение хирургических вмешательств. Особую группу составляют больные с высоким риском кровотечения: с наследственным дефицитом факторов свертывания и больные, вынужденные постоянно принимать антикоагулянтную терапию. Выполнение хирургических вмешательств на сосудах у таких больных является непростой задачей. Часто эти больные сталкиваются с трудностями в выполнении им хирургических вмешательств, что в дальнейшем может приводить к увеличению варикозных узлов, увеличению риска кровотечения из них, прогрессии венозной недостаточности с отеками и трофическими язвами.

Цель работы. Улучшить результаты лечения и качество жизни больных варикозным расширением вен нижних конечностей с высоким риском кровотечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 112 больных, из них 71 (63%) женщина и 41 (37%) мужчина. Средний возраст составил 57 (18–83) лет. Все больные имели варикозную болезнь нижних конечностей С2–6 по CEAP и высокий риск кровотечения. Больных с сопутствующим наследственным дефицитом факторов свертывания (гемофилия А, гемофилия В, болезнь Виллебранда) было 14 человек. Перед оперативным вмешательством им назначалась редуцированная заместительная терапия (естественная управляемая гипокоагуляция). Другие больные (антифосфолипидный синдром, фибрилляция и трепетание предсердий, искусственный клапан сердца) (n = 98) постоянно принимали антикоагулянтную терапию. Все больные (n = 112) были разделены на группы методом случайных чисел. Группа I: n = 38, выполнялись эндовазальные оперативные вмешательства + консервативная терапия. Группа II: n = 36, выполнялись веносохраняющие оперативные вмешательства + консервативная терапия. Группа III: n = 38, только консервативная терапия. До начала лечения, затем через 1 неделю, 1 месяц, 6 месяцев, 12 месяцев оценивали выраженность варикозных вен, отеки, состояние язв, количество и тяжесть кровотечений, а также состояние поверхностных, перфорантных и глубоких вен нижних конечностей при ультразвуковом исследовании.

Результаты и обсуждение. В послеоперационном периоде в группе I был зарегистрирован 1 случай (2,6%) кровотечения легкой степени (50 мл) из места пункции расширенной большой подкожной вены. В группе II произошло 2 случая (5,5%) кровотечения легкой степени из мини-флебэктомических доступов по 75 и 100 мл. Однако в группах после оперативных вмешательств (группа I, группа II) через 12 месяцев у больных чаще отсутствовали симптомы варикозной болезни нижних конечностей по сравнению с группой III, в которой применяли только консервативную терапию: 96, 72 и 34% соответственно (p = 0,039). При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей во всех группах не было зарегистрировано случаев тромбоза.

Заключение. Малоинвазивные эндовазальные и веносохраняющие оперативные вмешательства совместно с консервативной терапией могут эффективно применяться в лечении варикозной болезни нижних конечностей у больных с высоким риском кровотечения.

Гительзон Д.Г.[1], Васильев А.Э.[1], Данишян К.И.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЦЕЛЕ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

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

Введение. Варикоцеле представляет собой расширение и несостоятельность клапанного аппарата вен яичка. Это приводит к накоплению крови вокруг яичка, появлению тяжести, боли, увеличению температуры и нарушению сперматогенеза с возможным бесплодием. Лечение варикоцеле выполняется оперативным путем. Разные оперативные вмешательства имеет одинаковую эффективность, которая в первую очередь зависит от надежности прекращения рефлюкса кровотока в патологической вене. Однако эндоваскулярные вмешательства (спиральная эмболизация и склерооблитерация) отличаются от других малой инвазивностью, что снижает риск кровотечения и инфекционных осложнений. Больные гемофилией также нередко страдают варикоцеле. В настоящее время отсутствуют рекомендации об оптимальном оперативном методе лечения варикоцеле у больных гемофилией.

Цель работы. Изучить результаты малоинвазивного эндоваскулярного лечения варикоцеле у больных гемофилией.

Материалы и методы. Эндоваскулярное лечение варикоцеле (спиральная эмболизация + склерооблитерация) было выполнено двум молодым больным: с тяжелой и средней формой гемофилии А. Для сосудистого доступа использовали срединную локтевую (кубитальную) вену правой верхней конечности. Далее с селективной катетеризацией расширенной несостоятельной внутренней гонадной вены, выполняли имплантацию МРТ-совместимых никель-хромовых микроспиралей и склерооблитерацию 1 мл 3% раствора этоксисклерола. Перед оперативным вмешательством и в раннем послеоперационном периоде больным была назначена заместительная терапия фактором VIII по формуле: необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемый прирост активности фактора (%) × 0,5. Целевые значения активности фактора VIII до операции — 50%, в раннем послеоперационном периоде — 30%. Период наблюдения за больными составил 1 год.

Результаты и обсуждение. Оперативные вмешательства прошли успешно, без осложнений с минимальной кровопотерей (10 мл). Через 1 месяц после операции венозные сплетения значительно уменьшились в размере, а у пациентов отсутствовали жалобы на тяжесть и боль. В течение года у больных не было зарегистрировано рецидива варикоцеле.

Заключение. Спиральная эмболизация и склерооблитерация расширенных внутренних гонадных вен могут эффективно применяться в лечении варикоцеле у больных гемофилией.

Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Тихомиров Д.С., Ковригина А.М., Данишян К.И.

ТРАНСЪЮГУЛЯРНАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В клинической практике применяются 3 вида биопсии печени: чрескожная, лапароскопическая и трансъюгулярная. Трансъюгулярная биопсия печени применяется у больных с тяжелыми нарушениями свертывания крови, асцитом и центральным ожирением. К преимуществам трансъюгулярной биопсии печени относится отсутствие повреждения капсулы печени (глиссоновой капсулы) и возможность получения материала из центральных зон печени. К недостаткам относится небольшой объем материала.

Цель работы. Изучить результаты трансъюгулярной биопсии печени у больных гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 9 трансъюгулярных биопсий печени на фоне поражения печени у больных ОМЛ (4), ОЛЛ (2), плазмоклеточным лейкозом (1), лимфомой из клеток мантии (1) и лимфомой Беркитта (1) через 1–6 месяцев после алло-ТГСК. Выбор в пользу трансъюгулярной биопсии печени был сделан из-за

тяжелых нарушений гемостаза, асцита, ожирения и высокого риска осложнений во время эндотрахеального наркоза с искусственной вентиляцией легких. Трансъюгулярная биопсия печени включала в себя местную анестезию, пункцию правой внутренней яремной вены, затем проведение внутрисосудистого проводника и катетера через правый брахиоцефальный ствол, верхнюю полую вену, правое предсердие, нижнюю полую вену в правую печеночную вену. Затем инструменты были введены в паренхиму печени и выполнен забор ткани печени в количестве 7–10 образцов по 5,4 мм^3. Данное количество и объем материала достаточны для проведения гистологического, цитологического и вирусологического исследований ткани печени.

Результаты и обсуждение. Во время операции и в послеоперационном периоде не было зарегистрировано осложнений. Информативность полученного биопсийного материала была следующей: гистологическое исследование — 89% (8/9), цитологическое исследование — 100% (9/9), вирусологическое исследование — 100% (9/9). Это позволило установить следующие причины поражения печени: РТПХ, вирус герпеса 6-го типа, вирус гепатита В, веноокклюзионная болезнь печени, В-клеточная клональность тяжелой цепи иммуноглобулина, лекарственно-индуцированное поражение печени.

Заключение. Трансъюгулярная биопсия печени является малоинвазивным и достаточно информативным методом диагностики состояния ткани печени.

Гительзон Е.С.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Исраилова И.Л.[1], Магомедова А.У.[1], Багова М.О.[1], Фастова Е.А.[1], Марголин О.В.[1], Белкина Д.С.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Белова Я.С.[1], Ковригина А.М.[1], Обухова Т.Н.[1], Смирнова С.Ю.[1], Гармаш А.С.[1], Биджиева М.Б.[3], Худовекова А.С.[1], Куликов С.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ И ТЕРАПИЯ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ РИСКА – ВЕКТОР НА УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) крайне гетерогенна, охватывает множество различных клинико-морфоиммуногистохимических и молекулярно-генетических картин, отличных по прогнозу. ФЛ продолжает рецидивировать, несмотря на активное развитие фарминдустрии, с разными моделями рецидивов и укорочением продолжительности ремиссии с каждой линией терапии. Прогрессирование остается основной причиной смертности больных. Предикторами снижения общей (ОВ), бессобытийной выживаемости (БСВ) и POD24 в группе нодальной ФЛ 1-3А цит. типа являются: средний/высокий риск по PPI3 (Personalized Predictive Index) отсутствие реаранжировки BCL2. Интегральный диагностический подход ФЛ и обнаруженные факторы прогноза легли в основу разработки стратифицированного протокола дифференцированной терапии больных ФЛ, направленного на улучшение результатов лечения.

Цель работы. Определить частоту общего и полного противоопухолевого ответа, изучить показатели ОВ и БСВ больных нодальной ФЛ, получивших терапию согласно протоколу FL-2022.

Материалы и методы. На момент первого анализа данных проспективного многоцентрового исследования (рис. 1) включено 115 больных ФЛ (1-3А цит. тип (n = 90)), трансформированный вариант 3В (т3В) (n = 11), 3А/3В с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) (n = 15), проходившие лечение 2022–2025 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. ОВ определяли как время от начала терапии до смерти от любой причины, БСВ — как время от начала терапии до прогрессии, рецидива или смерти от любой причины или начала второй линии терапии.

Результаты и обсуждение. Терапию согласно FL-2022 получили 57 больных ФЛ с наличием реаранжировки BCL2 (BCL2-R+), 58 больных — с ее отсутствием (BCL2-R-). Все случаи т3В и с трансформацией в ДВКЛ были отнесены к группе BCL2-R- ФЛ. Медиана возраста больных составила 49,5 (23–68) года. Терапия R-B проведена 10 больным, R-CHOP — 25, R-CHOP-R-DHAP — 7, R-CHOP-R-DHAP-ауто-ТСКК — 15, G-L-CHOP — 9, R-L- mNHL-BFM-90 — 35, G-L-CHOP + ибрутиниб — 14 (рис. 2). Инициация добавления ибрутиниба к G-L-CHOP была связана с попыткой улучшить результаты лечения больных BCL2-R- ФЛ. Результаты терапии BCL2-R ± ФЛ при медиане наблюдения 28 месяцев оказались следующими: 2-летняя ОВ в обеих группах составила 100%, 2-летняя

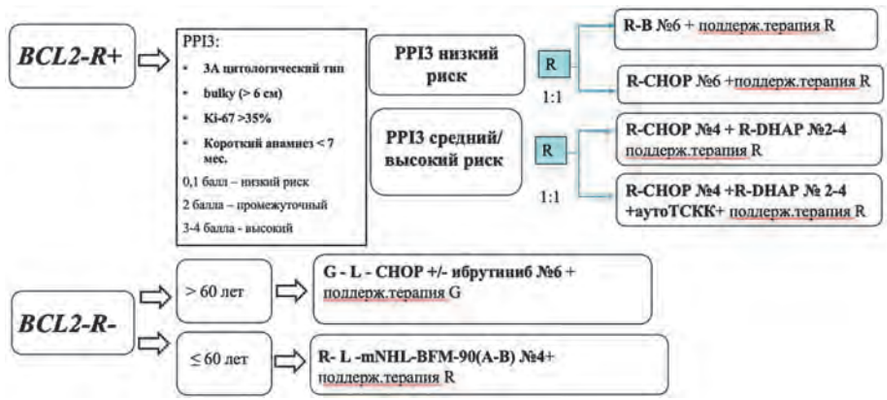


Рис. 1. Дизайн протокола FL-2022

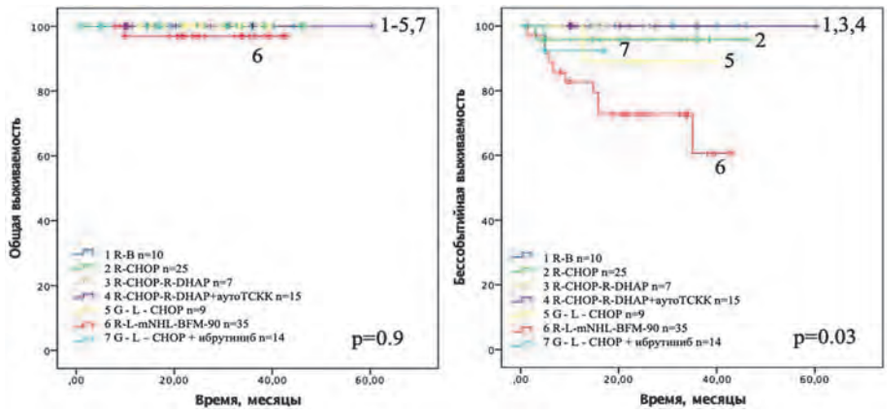


Рис. 2. ОВ и БСВ больных на разных линиях терапии (протокол FL-2022)

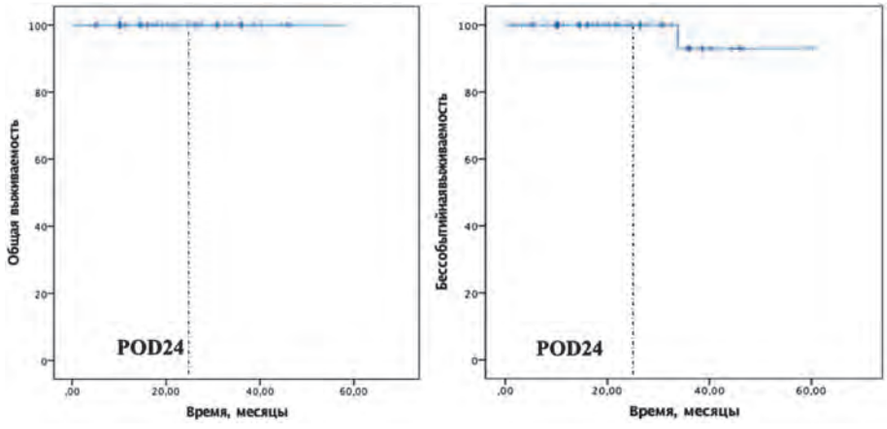


Рис. 3. ОВ и БСВ больных в группе BCL2-R+ ФЛ

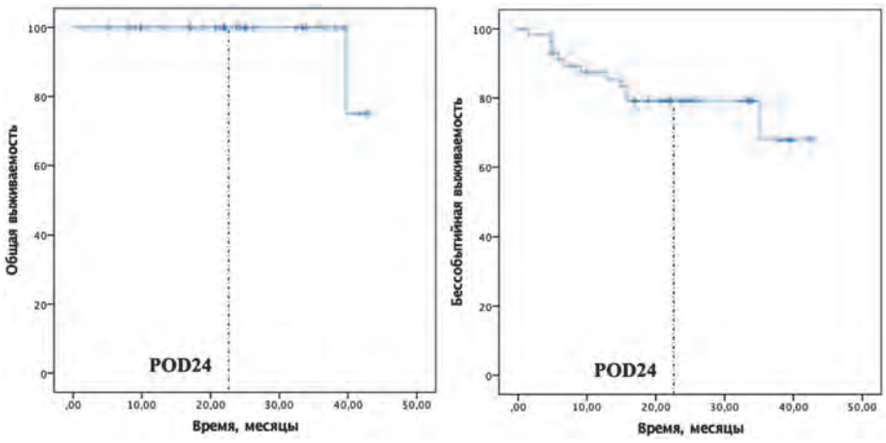


Рис. 4. ОВ и БСВ больных в группе BCL2-R- ФЛ

БСВ — 100 и 79% соответственно. В группе BCL2-R-ФЛ на терапии R-L-NHL-BFM-90 у 68% (24) больных достигнута ПР, у 9% (3) — ЧО, у 23% (8/35) — прогрессия; на терапии G -L — CHOP ± ибрутиниб у 91% (21) больных достигнута ПР, у 9% (2) — ЧО (рис. 3, 4).

Заключение. Стратифицированный протокол FL-2022, основанный на клинико-морфоиммуногистохимических и генетических (BCL2-R±) факторах прогноза, позволяет увеличить 2-летнюю ОВ и БСВ, а также существенно снизить риски POD24. Антрациклин-содержащие режимы с включением современных таргетных препаратов, в терапии BCL2-R- ФЛ позволяют у 91% больных достигать полные ремиссии заболевания, в том числе при трансформации ФЛ в ДВКЛ, в отличие от высокодозных импульсных режимов (68% полных ремиссий), что позволяет рекомендовать их в качестве наиболее эффективной терапевтической опции, направленной на улучшение результатов лечения.

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

ГАПТЕНОВЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОФИЛИЕЙ В ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гаптеновый агранулоцитоз — это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся резким снижением или полным исчезновением нейтрофильных гранулоцитов (основного типа лейкоцитов) в крови, вызванное приемом лекарственного препарата, который выступает в роли гаптена.

Цель работы. Описание редкого жизнеугрожающего состояния.

Материалы и методы. Пациент Б. 41 год. Госпитализирован с диагнозом: Гемофилия В. Перипротезная инфекция правого коленного сустава. Нестабильность компонентов эндопротеза правого коленного сустава. Вирусный гепатит С. В отделении пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме: санация гнойного очага, удаление эндопротеза правого коленного сустава. Установка артикулирующего спейсера правого коленного сустава. В послеоперационном периоде пациенту проводилась плановая заместительная гемостатическая терапия препаратом фактора IX, антибактериальная терапия ванкомицин 1 г × 2 раза в сутки, противовоспалительная терапия (кетопрофен, парацетамол). Ранний послеоперационный период проходил без осложнений, послеоперационный отек в области правого коленного сустава регрессировал, нормализовалась температура тела. Через 7 суток после оперативного вмешательства на фоне проводимой терапии отметился резкий подъем температуры до 38 °С, общая слабость, озноб. В течение следующих трех суток отмечался подъем температуры до 39–40 °С, появилась мелкопапулезная сыпь. Местно, в области коленного сустава, патологических изменений не отмечалось, по результатам дополнительных инструментальных обследований (КТ грудной клетки и брюшной полости) также патологических изменений не выявлено. В клиническом анализе крови резкое снижение лейкоцитов $0{,}2\times10^9$/л, нейтрофилы $<0{,}5\times10^9$/л, лимфоцитоз 90%, рост СРБ >100 мг/мл.

Результаты и обсуждение. Пациент консультирован врачом гематологом, изменена схема антибактериальной терапии, назначена дополнительно противовирусная терапия, отменены НПВС, гемостатическая терапия проводилась по прежней схеме. Через четверо суток отметилось улучшение состояния в виде исчезновения сыпи на кожных покровах, нормализации температуры и общего состояния, через 12 суток от начала инцидента в общем анализе крови отметился рост числа лейкоцитов (2×10^9/л, нейтрофилы 14×10^9/л, снижение СРБ до 30 мг/мл). Еще через 7 суток пациент в удовлетворительном состоянии был выписан под наблюдение по месту жительства. У пациента одновременно присутствовали гемофилия В-заболевание, требующее постоянного введения концентратов факторов свертывания. Перипротезная инфекция — хроническая бактериальная инфекция вокруг эндопротеза сустава. Гаптеновый агранулоцитоз — острое прекращение выработки нейтрофилов из-за приема лекарства, делающее пациента беззащитным перед любой инфекцией, в том числе и уже имеющейся перипротезной.

Заключение. Гаптеновый агранулоцитоз у пациента с гемофилией — это наглядный пример того, как основное заболевание (гемофилия) и необходимость постоянной медикаментозной терапии (обезболивающие) создают риск развития тяжелого побочного эффекта. При наблюдении таких пациентов необходимо всегда помнить о возможности лекарственного агранулоцитоза при любом эпизоде немотивированной лихорадки и немедленно проводить развернутый анализ крови.

Голубева А.В.[1], Гусейнов Р.Г.[2], Щапова А.Ю.[1]

ГЕМОТРАНСФУЗИИ В УРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: АУДИТ ГОТОВНОСТИ И МЕРЫ ПО УСТРАНЕНИЮ РИСКОВ

[1]ФБГУ «РосНИИ ГТ» ФМБА; [2]СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»

Введение. Гемотрансфузии как неотложная мера могут потребоваться в любом стационаре независимо от профиля и частоты их проведения: в урологии — при массивных кровотечениях во время операций, при осложнениях после радикальной простатэктомии, цистэктомии или трансплантации почки. Даже если в стационаре трансфузии выполняются редко (менее 5% вмешательств), персонал высшего и среднего звена обязан обладать полным объемом знаний и навыков для их безопасного проведения.

Цель работы. Оценка готовность персонала урологического стационара к выполнению трансфузиологических протоколов в условиях низкой частоты процедур, выявить риски и подтвердить соответствие требованиям безопасности пациента.

Материалы и методы. В феврале–апреле 2025 года в урологическом стационаре СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» проведен внутренний аудит с обследованием 226 сотрудников: врачей (54,6%), среднего медперсонала (43,1), ординаторов (2,3%), Аудит включал проверку документации по трансфузиям, тестирование знаний, сбор данных осуществлялся многоканально: опросы через Telegram, QR-коды и анкетирование во время занятий.

Результаты и обсуждение. Документация по трансфузиям ведется в полном порядке, персонал высшего и среднего звена в целом готов к проведению процедур, однако выявлены замечания: 64,5% сотрудников, знающих о трансфузиях, неверно указали сроки хранения гемаконов, самооценка компетенций составила 3,2 балла из 10, при этом 87,1% респондентов поддержали регулярные аудиты и обучение. Редкость проведения гемотрансфузий в урологическом стационаре (менее 5% от общего числа вмешательств) не уменьшает, а, напротив, усиливает необходимость поддержания высокого уровня готовности персонала. Даже единичная процедура сопровождается рисками: гемолитические и негемолитические реакции, инфекционные осложнения, ошибки идентификации донорского материала, нарушения температурного режима хранения и несоблюдение сроков годности гемаконов. Выявленные в ходе аудита пробелы: 64,5% респондентов неверно указали сроки хранения эритроцитсодержащих сред (35–42 суток при +2…+6 °C в зависимости от консерванта) и тромбоцитного концентрата (5–7 суток при +20…+24 °C с агитацией) — свидетельствуют о системном дефиците актуализации знаний. Вместе с тем 87,1% респондентов поддержали регулярные аудиты и обучение, что отражает высокий уровень мотивации к профессиональному развитию. Регулярный внутренний аудит выступает не формальным мероприятием, а эффективным инструментом выявления латентных угроз, поддержания компетенций и формирования культуры безопасности. Дополнительным фактором риска является отсутствие интеграции трансфузиологических модулей в базовые и последипломные образовательные программы урологических отделений.

Заключение. По итогам внутреннего аудита установлено, что медицинская документация по гемотрансфузиям ведется в соответствии с установленными требованиями, а персонал высшего и среднего звена в целом обладает базовой готовностью к выполнению трансфузиологических процедур. Для устранения выявленных пробелов рекомендуется внедрить систему регулярных внутренних аудитов готовности к проведению гемотрансфузий с периодичностью не реже одного раза в год.

Горенкова Л.Г.[1], Магомедова А.У.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Ковригина А.М.[1], Обухова Т.Н.[1], Бидерман Б.В.[1], Смольянинова А.К.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ДАННЫЕ РОССИЙСКОЙ ГРУППЫ КОЖНЫХ ЛИМФОМ ПО ПЕРВИЧНЫМ КОЖНЫМ В-КЛЕТОЧНЫМ ЛИМФОМАМ

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

Введение. Первичные кожные В-клеточные лимфомы (ПКВКЛ) — редкие лимфопролиферативные заболевания с разнообразными клиническими проявлениями, дифференциально-диагностическими алгоритмами, терапевтическими опциями и прогнозом.

Цель работы. Охарактеризовать пациентов с ПКВКЛ по клиническим, патоморфологическим и цитогенетическим параметрам.

Материалы и методы. В исследовании представлены результаты анализа данных 57 пациентов с ПКВКЛ, наблюдавшихся и/или получавших лечение в период с января 2011 г. по декабрь 2023 г. в рамках работы Российской группы по изучению и лечению кожных лимфом.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных пациентов наиболее распространенным подтипом оказалась первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПК-ДВККЛ) — 40% случаев. Первичная кожная лимфома маргинальной зоны (ПК-ЛМЗ) диагностирована у 32% больных, первичная кожная лимфома фолликулярного центра (ПК-ЛФЦ) — у 28%. Общая долгосрочная выживаемость в группе составила 90%. На момент верификации диагноза 42 из 55 пациентов имели показания к проведению терапии: при индолентных формах — 33%, при ПК-ДВККЛ — 100%. После первой линии лечения полный ответ был достигнут у 89% больных: среди пациентов с ПК-ЛФЦ — у 93%, с ПК-ЛМЗ — у 94%, с ПК-ДВККЛ — у 78%. Анализ эффективности терапевтических подходов показал следующие результаты. При ПК-ДВККЛ наиболее результативной оказалась химиотерапия по программе «mNHL BFM-90»: 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 83%, бессобытийная выживаемость (БСВ) — 76%. У пациентов с ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ наилучшие показатели наблюдались при применении хирургической резекции и лучевой терапии: 5-летняя БРВ достигла 71%, БСВ — 67%. Важным прогностическим фактором стало выявление увеличения риска рецидива или прогрессии на 40% при поражении нижних конечностей — данная закономерность прослеживалась вне зависимости от подтипа ПКВКЛ.

Заключение. Таким образом, исследование позволило установить:

- для ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ наиболее эффективной является лучевая терапия;
- при ПК-ДВККЛ целесообразно раннее назначение химиотерапии, причем предпочтительным вариантом выступает высокодозная химиотерапия;
- локализация патологического процесса в области нижних конечностей достоверно ассоциируется с повышенным риском рецидива при всех нозологических формах ПКВКЛ.

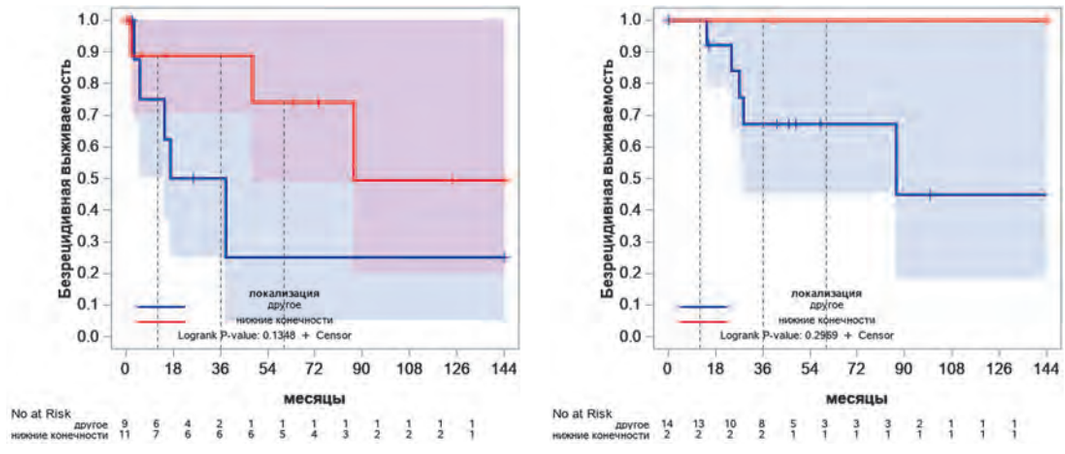


Рис. Безрецидивная выживаемость в зависимости от локализации при ПК-ДВККЛ

Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Судариков А.Б.

ДИАГНОСТИКА КОЖНЫХ ЛИМФОМ ПОСРЕДСТВОМ АНАЛИЗА Т-КЛЕТОЧНОЙ КЛОНАЛЬНОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Клональные Т-лимфоциты — это потомки одного лимфоцита, имеющие одинаковую антигенспецифичность и идентичную нуклеотидную последовательность перестроенных генов Т-клеточного рецептора (ТКР). Перестройки его локусов происходят последовательно в ходе развития Т-лимфоцитов, самая ранняя перестройка — TRD, затем TRG, TRB и TRA. В большинстве Т-клеточных кожных лимфом, которые представлены αβ-Т-клеточными лимфомами, все локусы генов *ТКР* перестроены, и для определения

клональности методом ПЦР достаточно исследования локусов TRG и TRB. Одной из диагностических проблем является большая доля ложноотрицательных результатов при начальных стадиях ГМ (33–48%), что диктует необходимость сравнения специфичности и чувствительности определения клональности методом капиллярного электрофореза (КЭ) по локусам TRG и TRB, а также определение возможностей высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

Цель работы. Определить оптимальную тактику выявления Т-клеточной клональности в биоптатах кожи.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 161 кожном биоптате двумя методами (КЭ (n = 161) и ВПС (n = 29)).

Результаты и обсуждение. Результаты КЭ по генам *TRG* и *TCB* совпали в 88% (141 из 161) исследованных образцов: 71 TRG+/TRB+, 69 TRG-/TRB–, 1 TRG+-/TRB±. Исследование дискордантных случаев показало, что в 14 из 16 случаев при наличии моноклонального результата по одному из локусов было подтверждено наличие опухолевого Т-клеточного поражения кожи. У пациентов с сомнительной клональностью, которая была выявлена по одному из локусов, но поликлональным результатом по другому локусу, было доказано неопухолевое поражение кожи. Для сравнения методов КЭ и ВПС были проанализированы 14 образцов кожи (12 пациентов) и 11 образцов периферической крови у пациентов с ГМ, а также 17 образов кожи у пациентов с неопухолевыми дерматозами по двум локусам TRG и TRB. При сопоставлении результатов КЭ и ВПС мы не получили между данными методами принципиальных различий в плане оценки клональности: пациенты с поликлональным результатом КЭ демонстрировали разнообразие клональных продуктов при ВПС с доминирующим клоном менее 6,1%, и наоборот: при моноклональном результате КЭ определялся доминирующий клон TRG или TRB с аллельной нагрузкой более 5,5% при ВПС.

Заключение. Для оценки клональности в биоптатах кожи с подозрением на кожную Т-клеточную лимфому достаточно применения КЭ с исследованием локуса TRG в случае отрицательного ответа дополнительного исследования локуса TRB. Применение ВПС оправдано при начальных стадиях ГМ с нетипичным агрессивным течением болезни, то есть в случаях, когда необходимо обеспечить количественную оценку клонального продукта в пораженном участке или оценить минимальную диссеминированную болезнь.

Горенкова Л.Г.[1], Дроков М.Ю.[1], Алешина О.А.[1], Лучкина В.К.[1], Моздон М.А.[1], Терехова Е.О.[1], Ерошенков Д.Ю.[1], Дедяев В.А.[1], Гапонова Т.В.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

МИНИМИЗАЦИЯ ЗАДЕРЖЕК В ЦЕПОЧКЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ОПЫТ ОТДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

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

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) на современном уровне организации здравоохранения — необходимый этап терапии более чем 70% гемобластозов. Одним из ключевых моментов является срок ее выполнения. Считается, что алло-ТГСК должна быть реализована в первой полной ремиссии (ПР1) в срок до полугода от начала специфической терапии. Потенциально внедрение «малых» блоков трансплантации в обычные отделения гематологии в сочетании с хорошо воспроизводимыми технологиями самой трансплантации позволит достичь этого.

Цель работы. Оценить возможность сокращения сроков и преимущества ранней интеграции алло-ТГСК.

Материалы и методы. С июля 2023 по октябрь 2025 г. в отделении гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом с блоком трансплантации костного мозга было пролечено 280 пациентов, осуществлено 1380 госпитализаций для проведения интенсивных курсов химиотерапии, а также выполнено 32 алло-ТГСК: 11 (34%) пациентам с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 2 (6%) — с хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (ХМЛ), 8 (25%) — с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 7 (22%) больных — с нодальными Т-клеточными лимфомами и 4 (13%) — пациентам с кожными лимфомами. Алло-ТГСК в ПР выполнена 22 (69%) пациентам, вне ремиссии — 10 (31%). Медиана (Me) возраста составила 35 (19–54 года) лет, мужчин — 20 (63%), женщин —12 (37%). У 15 (47%) пациентов донор был полностью совместимый родственный, у 5 (16%) — полностью совместимый неродственный у 12 (37%) — родственный гаплоидентичный. Кондиционирование у 14 (44%) пациентов проводилось в миелоаблативном режиме (МАС), у 18 (56%) — в режиме пониженной интенсивности (RIC). Для профилактики грибковых осложнений в связи с отсутствием HEPA-фильтров в палатах использовался микафунгин в профилактической дозе 50 мг/сут, для профилактики вирусных инфекций — валацикловир 1000 мг/сут. Профилактика РТПХ: циклофосфамид 25 или 50 мг/кг (+3, +4 дни), микофенолата мофетил (с +5 дня), циклоспорин 3 мг/кг/сут, руксолитиниб.

Результаты и обсуждение. Алло-ТГСК была выполнена 32 пациентам, из них у 24 (68%) сохраняется ПР заболевания, медиана времени наблюдения после алло-ТГСК — 8 месяцев (1–21). У 8 пациентов развился ранний рецидив основного заболевания. Рецидивы зарегистрированы у 8 пациентов, из них у 6 алло-ТГСК выполнена вне ремиссии. При разделении пациентов на группы в зависимости от инициального места проведения терапии было показано, что у тех пациентов, у кого индукция и алло-ТГСК проводилась в одном отделении, медиана составила 4,6 месяца, если индукция и алло-ТГСК проводилась в разных отделениях — 10,22 месяца. В исследуемой группе общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составила 61 и 48% соответственно. Ранняя летальность не зарегистрирована (рис. 1, 2).

Заключение. Внедрение непрерывного технологического процесса в отделении — от индукции до алло-ТГСК — показало обнадеживающие результаты: сокращение сроков терапии до трансплантации при стабильных показателях токсичности. Это не только соответствует современным протоколам лечения гемобластозов, но и открывает возможности для дальнейшей оптимизации клинической практики.

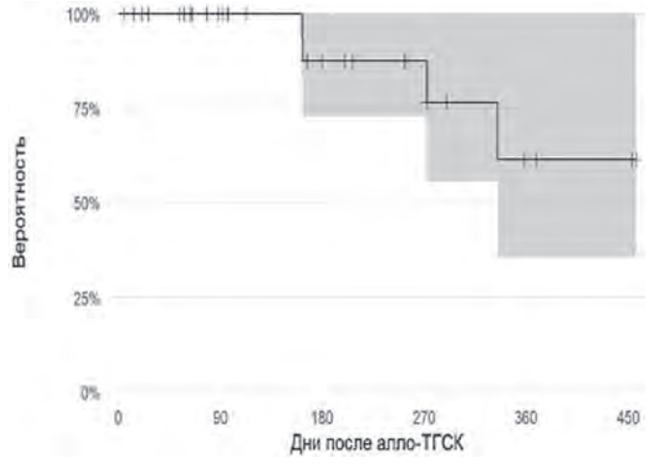


Рис. 1. Общая выживаемость

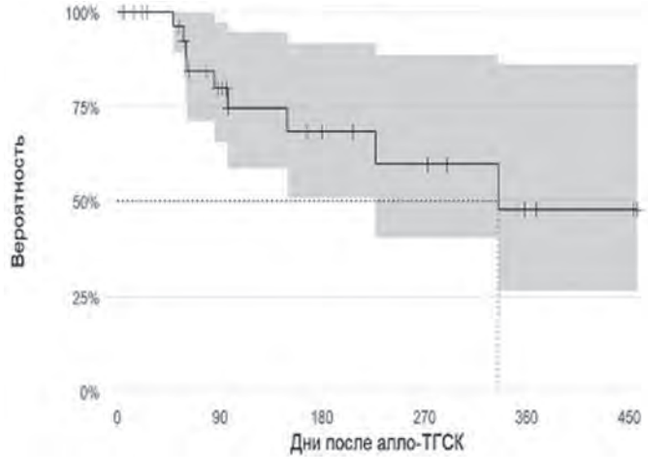


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость

Горенкова Л.Г., Моздон М.А., Терехова Е.О., Ерошенков Д.Ю., Лучкина В.К., Дедяев В.А., Дроков М.Ю.

ПРОТОКОЛЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПОЗДНИХ СТАДИЙ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА И СИНДРОМА СЕЗАРИ (РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ/РЕФРАКТЕРНЫЕ ФОРМЫ): BRIDGE-ТЕРАПИЯ И ФОКУС НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости первичными кожными лимфомами. Среди них доминируют две нозологические формы: грибовидный микоз (ГМ), составляющий 75% случаев, и синдром Сезари (СС). Современная онкогематология предлагает широкий спектр инициальных терапевтических опций — фототерапию, иммунотерапию и химиотерапию. Однако в 30% случаев развивается рефрактерность к терапии первой линии. Существующие схемы не всегда позволяют достичь стойкого клинического ответа, а прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения расценивается как один из наиболее неблагоприятных прогностических факторов. В этой когорте пациентов медиана общей выживаемости составляет лишь 11 месяцев. Перспективным направлением оптимизации терапии считается внедрение в клиническую практику моноклональных антител, ингибиторов контрольных точек, аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Эти методы потенциально способны улучшить показатели выживаемости у пациентов с рефрактерным течением ГМ/СС.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированных режимов иммунохимиотерапии у пациентов с рефрактерным ГМ/СС в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы. В рамках проспективного клинического исследования (протокол ЛЭК № 189) было включено 23 пациента с рецидивирующим или рефрактерным течением ГМ и СС, ранее получивших как минимум одну линию терапии. В зависимости от стадии заболевания пациенты были распределены по трем терапевтическим подгруппам: опухолевая стадия (IIB, IVB) — брентуксимаб ведотин + гемцитабин (ветвь B1), эритродермическая стадия (IIIA) или СС — пембролизумаб + экстракорпоральный фотоферез (ветвь B2), стадия IIA, IVA — пембролизумаб + гемцитабин (ветвь B3).

Результаты и обсуждение. В ветви B1 у 7 из 8 пациентов был достигнут общий ответ (3 полные ремиссии и 4 частичные ремиссии), у 1 пациента зафиксировано прогрессирование заболевания (ПЗ). В ветви B2 общий ответ отмечен у 7 из 8 пациентов, у 1 — ПЗ. В ветви B3 общий ответ получен у 5 из 7 пациентов, у 2 — ПЗ. В качестве дополнительных интервенций 5 пациентам была выполнена алло-ТГСК и еще 5 пациентам назначена поддерживающая терапия. Обсуждение результатов показывает, что применение комбинированной терапии повышает вероятность достижения противоопухолевого ответа. В данном исследовании выбор противорецидивной терапии был стратифицирован в зависимости от стадии. Противоопухолевый ответ достигнут у 14 из 23 пациентов (61%), у 5 пациентов — СЗ (22%) и только у 4 — ПЗ (17%). При этом медиана линий предшествующей терапии составила 3 (1–7). Общая и бессобытийная выживаемости составили 86 и 75% соответственно при медиане срока наблюдения 5 месяцев (рис.).

Заключение. Таким образом, применение инновационных терапевтических протоколов при рефрактерном ГМ/СС, включающих комбинацию иммунотаргетных воздействий, демонстрирует клинически значимые результаты. Полученные данные подтверждают перспективность дифференцированного подхода к выбору терапии в зависимости от стадии заболевания.

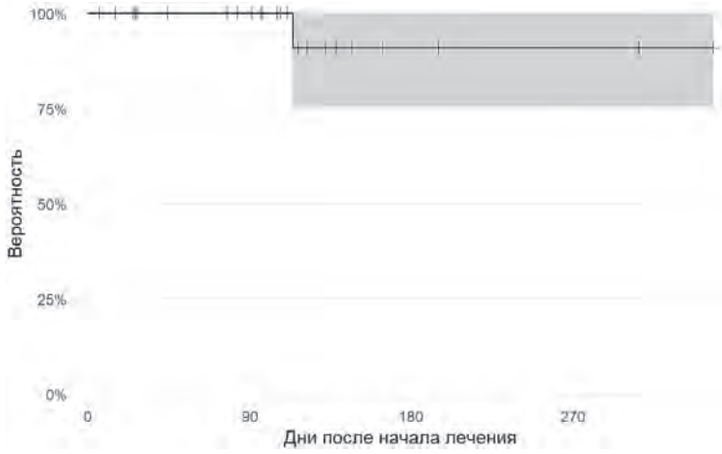


Рис. А. Общая выживаемость

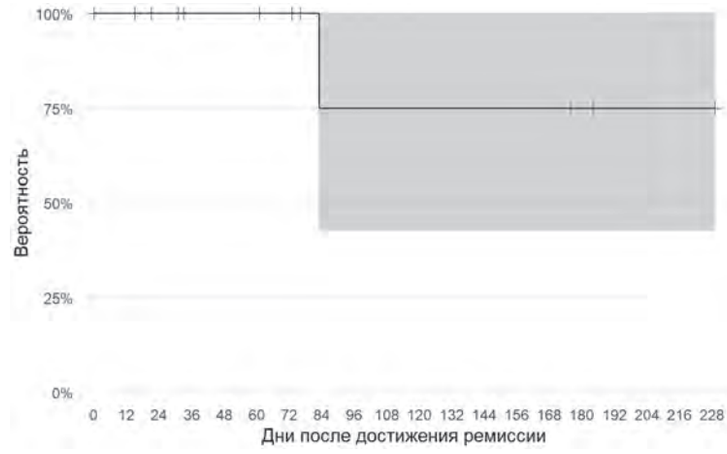


Рис. Б. Бессобытийная выживаемость

Гостюнина Е.А.[1], Романюк Е.В.[1], Кашлакова А.И.[1], Дроков М.Ю.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

УЛЬТРАРАННЯЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТАНДЕМНЫХ КУРСОВ «ДЕЦИТАБИН + ВЕНЕТОКЛАКС» И FLAG-IDA У БОЛЬНОГО ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

Введение. Достижение ремиссии заболевания у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с изменениями, связанными с миелодисплазией, сопряжено с определенными трудностями. Решающая роль в лечении этих больных отводится трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Медиана времени от достижения ремиссии (ПР1) до алло-ТГСК составляет 6,8 (0,3–26) месяца.

Цель работы. Описание клинического случая выполнения ультраранней алло-ТГСК после тандемных курсов «Децитабин + Венетоклакс» и FLAG-Ida у больного ОМЛ с комплексным кариотипом.

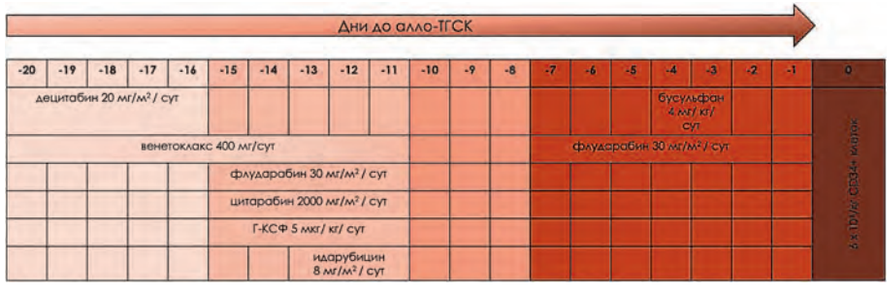


Рис. 1. Схема последовательной трансплантации у больного ОМЛ с комплексным кариотипом. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Материалы и методы. Больной — мужчина 32 лет, с анамнезом изолированной тромбоцитопении с декабря 2025 г., предлеченностью глюкокортикостероидами (ГКС). В июле 2025 г. установлен диагноз ОМЛ с комплексным кариотипом (моносомия 7, делеция 7q31, t(6;12)(p21;p13) с вовлечением локуса гена *ETV6*/12p13). Учитывая молодой возраст, сохранный соматический статус (ECOG 1 балл, индекс Карновского 90%, HCT-CI 0 баллов (низкий риск), EBMT 5 баллов), наличие гаплоидентичного родственного донора, принято решение о проведении ранней алло-ТГСК после тандемных курсов «Децитабин + Венетоклакс» (децитабин 20 мг/м^2 (1–5 дни), венетоклакс 400 мг/сут. (1–5 дни)) и FLAG-Ida на фоне продолжающейся терапии венетоклаксом (флударабин 30 мг/м^2 (6–10 дни), цитарабин 2000 мг/м^2 (6–10 дни), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг (6–10 дни), идарубицин 8 мг/м^2 (8–10 дни), венетоклакс 400 мг/сут. (6–10 дни)) (см. рис. 1). Режим предтрансплантационного кондиционирования — Flu180 + Bu8. Перелито суммарно 6 ×10^6/кг CD34$^+$ клеток. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) по схеме: циклофосфамид 25 мг/кг/сут. в +3, +4 дни, циклоспорин А 3 мг/кг/сут., микофенолата мофетил 45 мг/кг/сут. с +5 дня.

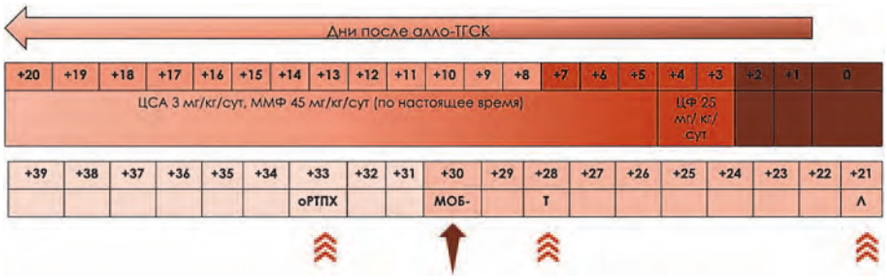


Рис. 2. Профилактика РТПХ и восстановление показателей в посттрансплантационном периоде. ЦСА — циклоспорин А, ММФ — микофенолата мофетил, ЦФ — циклофосфамид, оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина», МОБ(-) — отсутствие молекулярной остаточной болезни на контрольной точке № 1, Т — восстановление тромбоцитов, Л — восстановление лейкоцитов и выход из миелотоксического агранулоцитоза

Результаты и обсуждение. Приживление лейкоцитов отмечено на +21 день алло-ТГСК, тромбоцитов — на +28 день (рис. 2). Спектр инфекционных осложнений включал фебрильную нейтропению, инфекцию кровотока *S. mitis* и *E. faecalis*, катетер-ассоциированную инфекцию кровотока *C. parapsilosis*, энтеропатию, мелкоочаговую пневмонию, геморрагический цистит, ассоциированный с вирусной инфекцией (цитомегаловирусная инфекция, вирус герпеса 6-го типа, ВК-вирус). На +33 день после алло-ТГСК развилась острая РТПХ с поражением кожи (1-я степень), по поводу чего проводилась местная терапия ГКС с такролимусом, модификация иммуносупрессивной терапии. Суммарное время нахождения в стационаре составило 75 дней. На +30, +60 день алло-ТГСК сохранялась ПР1, полный донорский химеризм. При обследовании на +100 день после алло-ТГСК минимальная остаточная болезнь составила 0,02%, примесь ДНК реципиента не обнаружена. На настоящий момент обсуждается вопрос о противоопухолевой терапии.

Заключение. Выполнение ультраранней алло-ТГСК upfront после тандемных курсов противоопухолевой терапии — потенциально осуществимый подход к лечению больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза. Вопрос о необходимости проведения поддерживающей терапии после алло-ТГСК у этих больных остается открытым.

Гранаткин М.А.[1], Волчков Е.[2], Ахметова А.[3], Пикулин Г.[1], Кислова М.[1], Никитин Е.[1], Кобзев Ю.[1], Цыбакова Н.[1], Малахо С.[1], Санникова М.[1], Доронин В.[1], Капланов К.[1], Птушкин В.[1], Дмитриева Е.[1], Шутрова Е.[4], Римашевская Е.[1], Богураев Е.[1], Юрова Е.[1], Кречетова А.[1], Олейник Ю.[1], Луговская С.[1], Почтарь М.[5], Наумова Е.[5]

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ АЗАЦИТИДИНА И ВЕНЕТОКЛАКСА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

[1]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [2]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [3]ГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; [4]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; [5]ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

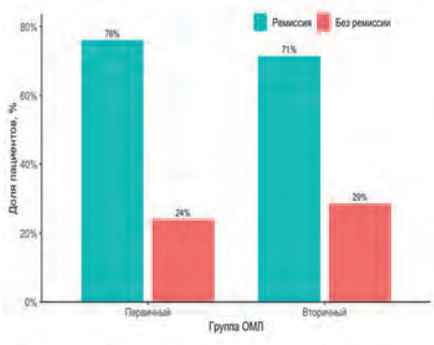


Рисунок 1. Процент достижения ремиссии в группах первичного и вторичного ОМЛ

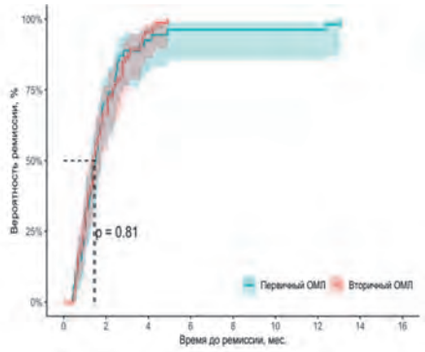


Рисунок 2. Вероятность достижения ремиссии

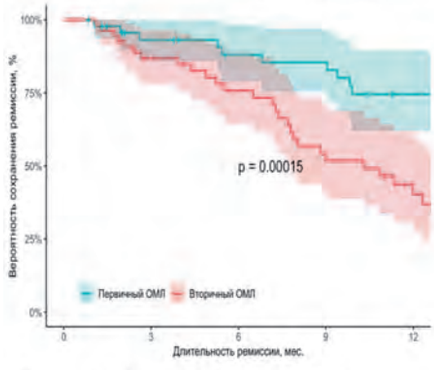


Рисунок 3. Длительность ремиссии

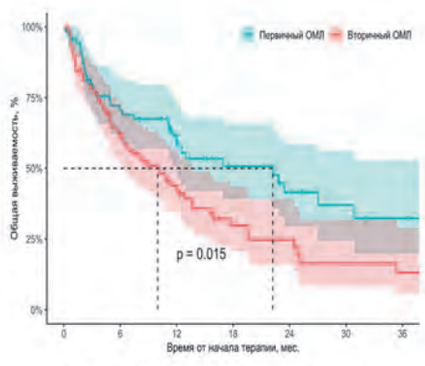


Рисунок 4. Общая выживаемость

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенная группа злокачественных заболеваний крови с неблагоприятным прогнозом. Вторичный ОМЛ (вт-ОМЛ) характеризуется более агрессивным течением и худшими клиническими результатами.

Цель работы. Сравнить эффективность терапии азацитидином в комбинации с венетоклаксом (АзаВен) у пациентов с первичным (п-ОМЛ) и вторичным ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование проанализировано 162 пациента (табл. 1) с установленным диагнозом ОМЛ, получившие ≥1 цикла терапии по протоколу АзаВен. В группу п-ОМЛ был включен 71 пациент, а в группу вт-ОМЛ — 91. Группы были сопоставимы по основным показателям. Согласно ВОЗ 2022 и ELN 2022, критериями включения для вторичного ОМЛ служили: наличие в анамнезе предшествующей цитотоксической или лучевой терапии; предшествующее гематологическое заболевание: миелодиспластический синдром (МДС), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) или Ph-негативные хронические миелопролиферативные неоплазии (Ph-ХМПН); а также наличие биологических признаков: ≥1 генная мутация и/или цитогенетическая аномалия, связанные с миелодисплазией. Пациенты, получавшие терапию по поводу предшествующего заболевания (за исключением гидроксимочевины), не включались в исследование.

Результаты и обсуждение. Ремиссия была достигнута у 54 пациентов с п-ОМЛ и у 66 пациента с вт-ОМЛ (p = 0,72) (рис. 1). Медиана времени до ремиссии составила 1,49 мес. при п-ОМЛ и 1,41 мес.

при вт-ОМЛ (p = 0,95). К третьему месяцу кумулятивная вероятность достижения ремиссии достигала 89% в группе п-ОМЛ и 86% в группе вт-ОМЛ (p = 0,81) (рис. 2). Продолжительность ремиссии была достоверно большей при п-ОМЛ: медиана 11,3 мес. (IQR 5,4–23,6) против 7,3 мес. (IQR 2,8–11,4) при вт-ОМЛ (p = 0,007). К шестому месяцу ремиссия сохранялась у 88 и 76% пациентов соответственно (p = 0,00015); при этом медиана времени до рецидива у больных с п-ОМЛ не была достигнута (>19,5 мес.), тогда как при вт-ОМЛ рецидив возникал в среднем через 10 мес. (рис. 3). Медиана общей выживаемости составила 22,2 мес. (95% ДИ 12,0 — не достигнута) при п-ОМЛ и 10,0 мес. (95% ДИ 6,3–13,8) при вт-ОМЛ (p = 0,015), а медиана бессобытийной выживаемости — 12,2 и 6,6 мес. соответственно (рис. 4, 5). В подгрупповом анализе в зависимости от подтипа вт-ОМЛ медиана общей выживаемости составила 11,0 мес. при наличии в анамнезе предшествующей цитотоксической химио- или лучевой терапии (n = 13), 10,2 мес. — при предшествующем гематологическом заболевании (n = 39) и 8,1 мес. — при вт-ОМЛ, определяемой по биологическим признакам (n = 39) (p = 0,08) (рис. 6). В многофакторном анализе (табл. 2) вторичный характер заболевания не оказывал независимого влияния на риск летального исхода (HR = 1,35; 95% ДИ 0,60–3,06; p = 0,50).

Заключение. Пациенты со вт-ОМЛ демонстрируют худшие показатели ОВ и БСВ по сравнению с больными с п-ОМЛ, при этом наибольшее расхождение кривых отмечается в первые 12 месяцев после постановки диагноза. Эти результаты указывают на необходимость оптимизации лечебной тактики у больных со вт-ОМЛ, включая рассмотрение альтернативных режимов.

Таблица 1. Характеристика больных

Переменная	Вторичный n = 911	Первичный n = 711	p-value
Пол			0,2
жен	52 (57%)	32 (45%)	
муж	39 (43%)	39 (55%)	
Возраст на момент постановки диагноза	70,0 (66,1, 74,6)	70,3 (63,7, 77,0)	0,8
Бласты в к/м в дебюте	36,0 (25,0, 58,0)	52,0 (32,5, 80,0)	**0,002**
Лихорадка в дебюте заболевания			0,5
да	28 (31%)	18 (26%)	
нет	61 (69%)	52 (74%)	
Применение Г-КСФ			0,7
да	17 (19%)	11 (15%)	
нет	74 (81%)	60 (85%)	
Количество курсов	4,0 (2,0, 8,0)	4,0 (2,0, 11,0)	0,5
Статус МОБ (ИФТ)			0,3
МОБ-негативность	15 (35%)	18 (49%)	
МОБ-позитивность	28 (65%)	19 (51%)	
Выполнена ТКМ			0,060
да	5 (5,5%)	11 (15%)	
нет	86 (95%)	60 (85%)	
Наличие экстрамедуллярного очага			0,2
да	1 (1,1%)	4 (5,7%)	
нет	89 (99%)	66 (94%)	
Редукция длительности приема венетоклакса			0,2
да	24 (26%)	25 (36%)	
нет	67 (74%)	45 (64%)	
1 n (%); Медиана (Q1, Q3)			
2 точный критерий Фишера; критерий суммы рангов Уилкоксона (Манна—Уитни)			

Таблица 2. Многофакторный анализ

Ковариата	HR	95% CI	p-value
Тип ОМЛ (Первичный против Вторичного)	1,35	0,60–3,06	0,5
МОБ-позитивность	**3,95**	1,51–10,3	**0,005**
ТКМ выполнена (да)	0,4	0,09–1,77	0,2

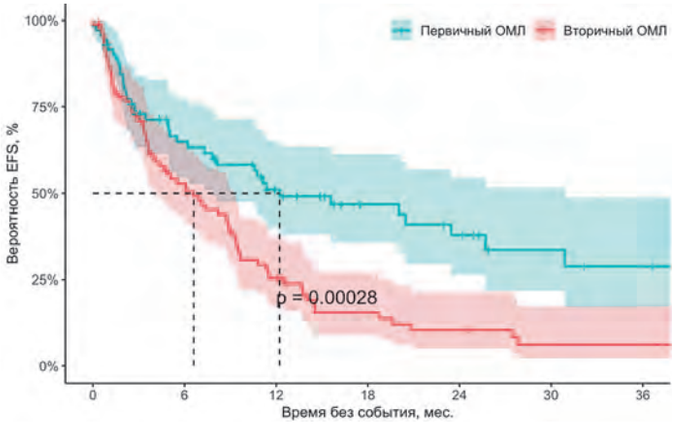


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость

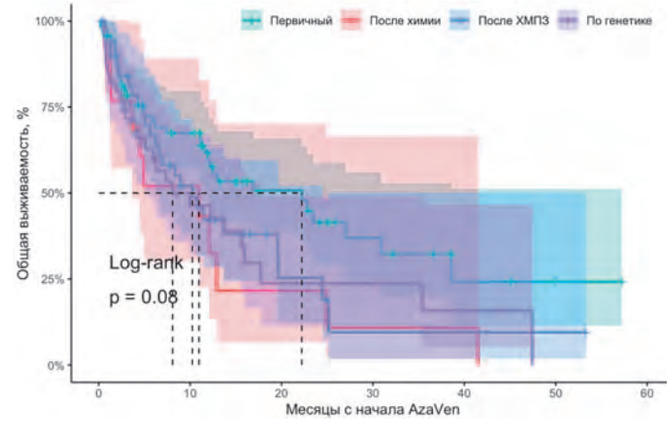


Рис. 6. Подгрупповой анализ

Грачев А.Е.[1], Гальцева И.В.[1], Винникова А.Б.[1], Грибанова Е.О.[1], Старченко С.Э.[1], Куликов С.М.[1], Цой Ю.А.[1], Рыжко В.В.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ТЕРАПИЯ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА ВЫСОКОГО РИСКА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» 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 диктует необходимость поиска новых эффективных лечебных программ. Повышение эффективности терапии пациентов старше 65 лет с факторами неблагоприятного прогноза является актуальной задачей.

Цель работы. Изучить эффективность терапии с использованием ритуксимаба, бортезомиба, бендамустина и дексаметазона (RBBd) у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

Материалы и методы. Включены 34 пациента, мужчин 20, медиана возраста 68 лет. Согласно R-IPSSWM, 19, 9 и 6 пациентов были в группах среднего, высокого и очень высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 12 (35%) пациентов, анемия — у 31 (91%),

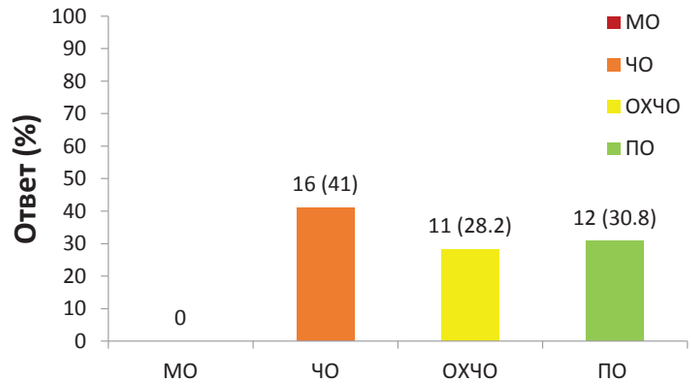


Рис. 1. Ответы на терапию RBBd (n = 34)

Hb ср — 83 г/л (60–120 г/л), тромбоциты <100×10⁹/л у 11(33%), гемолиз у 5 (15%), криоглобулинемия у 8 (23,5%), ЛАП у 22 (65%), спленомегалия у 10 (29%), В-симптомы у 24 (70%). ЛДГ >250 Е/л у 11 (32%), альбумин <30 г/л у 16 (49%), β2-микроглобулин >4 мг/л у 22 (64%) больных. У двух пациентов была почечная недостаточность по причине специфического поражения почек. Средние значения PIgM — 37,5 г/л (3,6–77 г/л). Мутация MYD88–L265P была у 29 (85%) и del-17p — у 3 (8,8%) пациентов.

Результаты и обсуждение. С декабря 2018 г. по август 2025 г. 34 пациентам проведена терапия по программе RBBd. Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6. Общий ответ составил 100%, частичный ответа (ЧО) достигли 41%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 28,2% и ПО — 30,8% (рис. 1). Из двух пациентов с почечной недостаточностью в дебюте заболевания у одного функция почек восстановилась. 3- и 5-летняя ОВ составили 90% (рис. 2). 3- и 5-летняя выживаемость без прогрессии составили 85 и 75% соответственно (рис. 3).

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

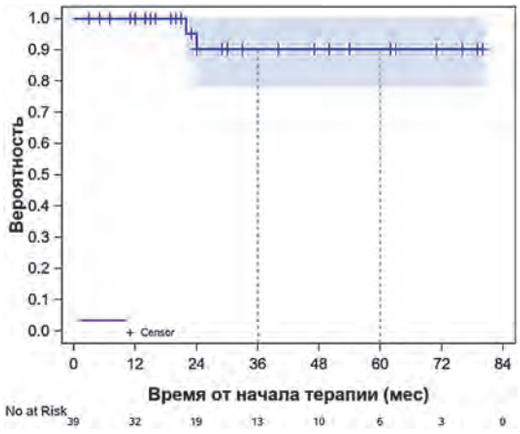


Рис. 2. Общая выживаемость, программа RBBd

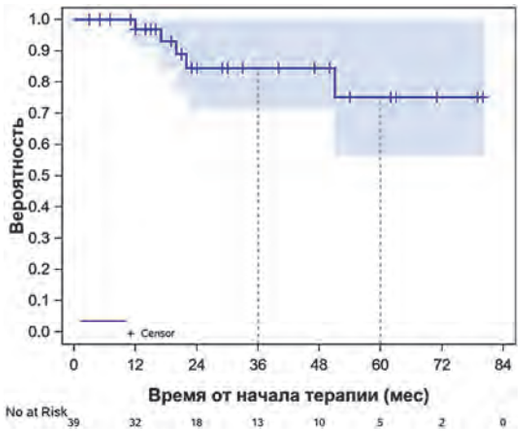


Рис. 3. Выживаемость без прогрессии, программа RBBd

Грачев А.Е.[1], Валитова А.Д.[1], Шатохина Е.А.[1,2], Чуркина Д.Б.[2], Грибанова Е.О.[1]

ОПЫТ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ КОЖНОГО ЗНАЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Введение. Моноклональная гаммапатия — это гетерогенная группа заболеваний, связанных с клональной пролиферацией плазматических клеток и секрецией парапротеина. Этот патологический процесс может протекать как бессимптомно, что соответствует понятию моноклональной гаммапатии неопределенного значения, так и сопровождаться клиническими проявлениями, которые могут затрагивать различные органы и системы, что соответствует моноклональной гаммапатии клинического значения, а в случае поражения кожи — моноклональной гаммапатии кожного значения. Одним из дерматологических проявлений является склеромикседема — редкий дерматоз, относящийся к группе первичных муцинозов. Он характеризуется уплотнением кожи из-за избыточного образования и отложения муцина в дерме с возможным вовлечением в процесс внутренних органов.

Цель работы. Представить 2 клинических случая эффективности клонредуцирующей терапии при склеромикседеме, ассоциированной с моноклональной гаммапатией.

Материалы и методы. Наблюдались 2 пациента с моноклональной гаммапатией, протекающей с поражением кожи по типу склеромикседемы. В обоих случаях диагноз был установлен на основании гистологического исследования кожи, обнаружения плазмоклеточной инфильтрации костного мозга 5,6 и 2,4% соответственно, с аберрантным иммунофенотипом, характерным для множественной миеломы, моноклональной секреции PIgG лямбда 2,8 г/л у первого пациента и 5,3 г/л во втором случае. На фоне нескольких линий терапии, включающих в себя нормальный иммуноглобулин, глюкокортикостероиды, гидроксихлорохин, метотрексат и моноклональные антитела (тоцилизумаб, ритуксимаб), поражение кожи продолжало прогрессировать.

Рис. 1А (до лечения). Сгруппированные восковидные папулы, расположенные на плотной, эритематозной коже тыльной поверхности кисти «жабья кожа»; в проекции проксимальных межфаланговых суставов определяется «симптом пончика»

Рис. 1Б (после лечения). Состояние кожи верхних конечностей после терапии

Рис. 2А (до лечения). На тыльной поверхности кисти визуализируются типичные папулы, сливающиеся в плотные очаги; в проекции лучезапястного сустава — грубые складки кожи

Рис. 2Б (после лечения). Состояние кожи верхних конечностей после терапии

Результаты и обсуждение. Пациентам была проведена клонредуцирующая терапия по схеме: леналидомид + бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон (4 курса) с последующей терапией высокодозным мелфаланом с поддержкой аутологичными стволовыми клетками крови. В результате терапии регрессировали клинические проявления склеромикседемы, моноклональная секреция снизилась до следовых значений, исчезла опухолевая плазмоклеточная инфильтрация по данным цитологического, иммунофенотипического, гистологического исследований костного мозга. Следовательно, обнаруженная моноклональная секреция, клональная плазмоклеточная пролиферация стали основанием для установления диагноза моноклональной гаммапатии кожного значения. В результате лечения, направленного на редукцию опухолевого клона плазматических клеток и угнетение молекулярных механизмов, задействованных в патогенезе этого процесса, достигнут как гематологический ответ в виде практически полной редукции клона плазматических клеток, так и регресс дерматологических проявлений.

Заключение. Клонредуцирующая терапия с использованием ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов с последующей ауто-ТГСК является эффективной лечебной опцией для пациентов с моноклональной гаммапатией кожного значения.

Грекина М.И.[1], Лыскова В.А.[1], Петрова Л.М.[1], Лужнова Н.Н.[1], Ребриков А.Н.[1], Малюшкина Е.С.[1], Романова Е.В.[1], Кузема Е.С.[1], Кустанович М.А.[1], Шнайдер А.А.[1], Капорская Т.С.[1], Каретников И.А.[2]

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ *FLT3+*

[1]ГБУЗ «ИОКБ»; [2]ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Введение. В настоящее время молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *FLT3* у больных с ОМЛ является обязательным, поскольку современные подходы к лечению ОМЛ предусматривают использование ингибиторов протеинкиназы (мидостаурин или сорафениб) у больных с FLT3-позитивным вариантом заболевания. По данным литературы ОМЛ с *FLT3*+ составляет 10% от всех впервые выявленных случаев ОМЛ. Для пациентов из группы высокого риска, в том числе с *FLT3*+, алло-ТГСК следует рассматривать как обязательный этап лечения.

Цель работы. Продемонстрировать случаи успешного лечения острого миелоидного лейкоза с мутацией *FLT3*+.

Материалы и методы. Пациентка С., 40 лет, диагноз острого миеломонобластного лейкоза был выставлен в декабре 2023 г. на основании клинико-анемнестических данных, объективного осмотра, данных ПГА, миелограммы (67,2% бластных клеток), ИФТ костного мозга (иммунофенотип бластных клеток соответствует миеломонобластному лейкозу). При дообследовании выявлена мутация *FLT3/ITD*(+). С 15.12.2023 г. было проведено химиотерапевтическое лечение по унифицированному протоколу лечения больных ОМЛ моложе 60 лет с добавлением мидостаурина. В январе 2024 г. констатирована ремиссия ОММЛ (в миелограмме 0,4% бластных клеток). В дальнейшем были проведены курсы консолидации: «7 + 3» с постоянной инфузией цитарабина, 3 курса «HD-ARA-C». Ремиссия острого лейкоза сохранялась. 05.09.2024 г. была проведена родственная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого брата в условиях гематологического отделения Иркутской ОКБ. Посттрансплантационный период протекал без тяжелых осложнений.

Пациент В., 40 лет, в декабре 2024 г. на основании клинической картины, данных ПГА, миелограммы (бластные клетки составили 80,4%), ИФТ КМП (иммунофенотип бластных клеток соответствует миелобластному лейкозу с миеломоноцитарной дифференцировкой), FISH-исследования (перестройка генов *KMT2A, MECOM*, RUNX1::RUNX1T1, CBFB не выявлены), молекулярно-генетического исследования костного мозга (выявлены мутации в гене *FLT3-ITD, NPM1*) установлен диагноз острого миеломонобластного лейкоза. С 23.12.2024 г. начата ХТ по схеме «7 + 3» с дозой даунорубицина 60 мг/м^2 и добавлением мидостаурина. По результатам контрольных исследований (в миелограмме 2,0% бластных клеток) от 20.01.2025 г. констатирована клинико-гематологическая ремиссия острого лейкоза. При исследовании МОБ от 21.01.2025 г. не выявлена (0%). 22.05.2025 г. была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого брата в условиях гематологического отделения Иркутской ОКБ. Посттрансплантационный период протекал без тяжелых осложнений.

Результаты и обсуждение. В момент написания тезисов у обоих пациентов сохраняется ремиссия заболевания, 100% донорский химеризм. В посттрансплатационном периоде пациенты продолжают прием ингибитора протеинкиназ — мидостаурин.

Заключение. Данные клинические случаи демонстрируют важность молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *FLT3*, что определяет группу риска и прогноз, добавление ингибиторов протеинкиназы к стандартным схемам лечения и выполнение алло-ТСК позволяет добиться стойкой МОБ-негативной ремиссии заболевания.

Гринвальд Е.Н., Савчук Т.Н., Уалиев С.Д., Жангазиева К.Х., Турабаева Б.М.

ВЕРИФИКАЦИЯ МАРКЕРОВ НЕКОТОРЫХ ТИПОВ ВИРУСОВ ГЕРПЕСА У ДОНОРОВ КАЗАХСТАНА

РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК

Введение. Вирусы герпеса человека (ВГЧ) представляют собой группу широко распространенных ДНК-содержащих вирусов, большинство из которых способно сохраняться в организме человека на протяжении всей жизни. Инфекция может протекать бессимптомно либо сопровождаться различными клиническими проявлениями, включая острые и хронические формы, а также реактивации при иммунодефицитных состояниях. Особую обеспокоенность вызывает возможность латентного присутствия вирусов герпеса в донорской крови и потенциального риска их передачи при трансфузии, особенно у реципиентов с ослабленным иммунитетом.

Цель работы. Выявление и верификация маркеров некоторых типов вирусов герпеса (ВГЧ 1–2 (простой герпес), ВГЧ-3 (ветряная оспа), ВГЧ-4 (Эпштейна —Барр), ВГЧ-5 (цитомегаловирус), ВГЧ-6 (розеола), ВГЧ-8 (саркома Капоши) в плазме доноров с целью оценки их возможного присутствия и потенциального риска передачи при трансфузии.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 регулярных доноров мужского пола, имеющих отрицательные результаты тестирования на основные трансфузионно-трансмиссивные инфекции. Для выявления ДНК герпесвирусов типов 1–6 использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение уровня IgG-антител к вирусам герпеса человека типов 4, 6 и 8 (ВГЧ-4, ВГЧ-6, ВГЧ-8) проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования генетический материал вирусов простого герпеса типов 1 и 2, ВГЧ-3, ВГЧ-4, ВГЧ-5 и ВГЧ-6 не был обнаружен ни в одном образце донорской плазмы, что свидетельствует об отсутствии активной фазы инфекции у обследованных доноров. Серологическое исследование показало наличие IgG-антител (коэффициент позитивности от 1,09 до 11,52) к ВГЧ-6 у 49% (98/200) доноров, у 11 доноров результат на антитела к ВГЧ-6 показал сомнительный результат. Антитела класса G к ВГЧ-4 обнаружены у 99% доноров (коэффициент позитивности от 1,37 до 90,09). Полученные результаты отражают высокий уровень иммунологической защищенности в популяции к этим типам вирусов. IgG-антитела к ВГЧ-8 были выявлены у 3 доноров (1,5%), при этом следует отметить, что у во всех результатах невысокий коэффициент позитивности: 2,07; 2,6; 3,81.

Заключение. Отсутствие ДНК вирусов в плазме свидетельствует о качественном отборе доноров и низком риске передачи этих вирусов через компоненты крови. Наличие IgG-антител к ВГЧ-4 и ВГЧ-6 у большинства доноров указывает на наличие стойкого постинфекционного иммунитета в значительной части донорской популяции Казахстана. Также для снижения риска инфицирования реципиентов необходимо широкое внедрение методов лейкоредукции и патогенредукции при заготовке компонентов крови.

Наличие у 3 доноров антител класса G к ВГЧ-8 (герпесвирус саркомы) требует дополнительных подтверждающих исследований.

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-CD19⁻CAR-T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ ИЗ МАЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ

[1]ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России; [2]ГБУЗ «МЦ Династия»

Введение. Применение клеточной терапии с использованием анти-CD19⁻CAR-T-лимфоцитов является перспективным методом лечения рефрактерных/рецидивирующих В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Несмотря на то что данный вид лечения преимущественно используется для агрессивных В-клеточных лимфом, его применение в терапии индолентных лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфома из малых лимфоцитов, является актуальным в тех ситуациях, когда применение стандартных методов лечения не позволяет достичь стойкой ремиссии.

Цель работы. Представить клинический случай применения анти-CD19⁻CAR-T-клеточной терапии у пациента с лимфомой из малых лимфоцитов.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни и проведенных методов лабораторного и инструментального обследования.

Результаты и обсуждение. В 2018 году у пациента С., 62 лет, была диагностирована В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов с поражением лимфатических узлов ворот печени, забрюшинного пространства, ретрокруральных лимфатических узлов. Пациент получил 8 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP, поддерживающее лечение ритуксимабом. В ноябре 2019 года выявлен рецидив, проведены курсы лучевой терапии (36 Гр), поддерживающее лечение ритуксимабом. В апреле 2022 года пациент получал терапию флударабином, в сентябре 2023 года — гемцитабином и оксалиплатином в связи с развитием рецидивов болезни. В ноябре 2023 года по результатам КТ органов грудной клетки вдоль аорты был определен конгломерат лимфатических узлов размерами до 28×45×137 мм, в брюшной полости также вдоль аорты выявлялся конгломерат размерами до 134×60×168 мм. В связи с наличием у пациента рецидивирующей формы заболевания он был рассмотрен в качестве кандидата для проведения CAR-T-клеточной терапии. Перед началом лечения была проведена лимфодеплеция флударабином (200 мг) и циклофосфамидом (1200 мг). Введение клеток проведено в марте 2024 года: введено клеток 18,966×10⁶/л, из них CAR-T-лимфоцитов 0,981×10⁶/л, жизнеспособность 76,6%, эффективность трансдукции 7%. Осложнений в процессе и после введения клеточного препарата не отмечалось. При контрольном обследовании через 28 дней после CAR-T-терапии патологических изменений органов грудной клетки не выявлено, размеры конгломерата в брюшной полости уменьшились до 74×36×63 мм. КТ-обследование, проведенное через 6 месяцев после введения препарата, показало отсутствие патологических изменений в грудной клетке и брюшной полости. ПЭТ/КТ-исследование, также выполненное через 6 месяцев после лечения, не определило признаков ^{18}F-FDG-позитивного неопластического процесса. При повторных контрольных КТ-обследованиях через 12 и 18 месяцев в грудной клетке и брюшной полости не было выявлено увеличения лимфатических узлов. В таблице представлены результаты исследования динамики циркуляции CAR-T-лимфоцитов, проведенного после введения клеточного продукта.

Заключение. Таким образом, через полтора года после введения анти-CD19⁻CAR-T-лимфоцитов у пациента сохраняется ремиссия заболевания, а также наблюдается персистенция CAR+ клеток в периферической крови. Применение CAR-T-клеточной терапии позволяет достичь ремиссии у больных с рецидивирующими/рефрактерными формами В-клеточных лимфом.

Таблица. Динамика циркуляции CAR-T-лимфоцитов

Количество дней после инфузии	14	60	90	180	270	360	450	540
CAR+, доля (%)	25,2	5,8	0,1	0,1	0,8	1,7	0,3	0,4

Гришина Г.В., Ласточкина Д.В., Кробинец И.И., Голованова И.С.

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У МОЛОДЫХ ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Проблема дефицита железа среди доноров является актуальной и напрямую влияет на обеспечение гемокомпонентами службы крови. Доноры, являясь группой риска по развитию железодефицита, проходят обследование перед донацией, включающее исследование уровня гемоглобина. При этом отсутствует информация о состоянии запасов железа, при истощении которых развивается железодефицитная анемия. В свою очередь анемия является противопоказанием к донорству и, следовательно, приводит к медицинским отводам от донации.

Цель работы. Оценить риск развития железодефицита у доноров крови и (или) ее компонентов в возрастной группе от 18 до 25 лет.

Материалы и методы. Использовались морфологические, биохимические и статистические методы исследования. Проводился комплексный анализ результатов гемограммы и биохимический анализ сыворотки крови, отражающий метаболизм железа у 50 молодых доноров крови и ее компонентов. Оценивался риска раннего развития железодефицита у молодых доноров крови и ее компонентов.

Результаты и обсуждение. Данные проведенного исследования метаболизма железа у доноров крови и ее компонентов возрастной группы от 18 до 25 лет показывает достаточно высокий процент риска развития у них железодефицитного состояния. В исследуемой группе из 50 доноров выявлен 31 донор с латентным дефицитом железа, что составило 62%. При этом частота ДЖ среди доноров женского пола была значимо выше в сравнении с уровнем железодефицита среди доноров-мужчин и составила 76,9% против 45,8% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности комплексного изучения обмена железа у молодых доноров крови и (или) ее компонентов для предотвращения риска развития у них анемии. Столь высокая частота встречаемости ДЖ у доноров данной группы поднимает вопрос о необходимости разработки персонализированных профилактических мероприятий молодым донорам с началом донорского стажа. Наличие признаков дефицита железа может служить основанием для профилактических мер и, при необходимости, увеличения промежутков между донациями, что будет способствовать сохранению донороспособности. Целесообразны новые подходы к имеющимся стандартам лабораторного обследования донора на уровне отделения переливания крови с перспективой дальнейшего расширения объема лабораторных обследований донора перед донацией и определением сывороточного ферритина.

Заключение. С увеличением донорского стажа частота выявляемости железодефицита нарастает. Значительная часть обследованных молодых доноров имела признаки железодефицитного состояния и находилась в группе риска по развитию анемии. Полученные данные подчеркивают необходимость разработки системы профилактики и коррекции нарушений обмена железа в целях сохранности здоровья донорского контингента.

Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Ласточкина Д.В., Голованова И.С., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В КОНТЕКСТЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Тромбоцитарные микрочастицы (ТМЧ) представляют собой перспективный биомаркер, отражающий состояние тромбоцитов на всех этапах заготовки и хранения концентратов тромбоцитов (КТ). Определение ТМЧ дает возможность оценить функциональные характеристики тромбоцитов, что позволяет оптимизировать как процесс заготовки и хранения КТ, так и его рациональное клиническое использование.

Цель работы. Оценка статуса активации концентратов тромбоцитов в зависимости от метода хранения.

Материалы и методы. Сравнивали влияние температурных режимов хранения КТ (тромбомиксер +22…± 2 °С — 1-я группа) и медицинский холодильник (+4…± 2 °С — 2-я группа) в день заготовки и в конце срока хранения — 5 сутки. Содержание ТМЧ определяли методом проточной цитометрии на цитофлуориметре CytoFLEX. Идентификация микрочастиц производилась с применением моноклональных антител Anti-Hu CD41–APC (Clone MEM-06) к поверхностным маркерам тромбоцитов. Агрегационные свойства тромбоцитов исследовали по методу Борна на АТ-2 (Россия), прокоагулянтную активность КТ — методом тромбоэластометрии на TEG® 5000.

Результаты и обсуждение. Отметим значимое снижение количества тромбоцитов во время хранения в обеих группах (1-я группа, p = 0,028; 2-я группа, p = 0,071) и межгрупповые отличия на 5-й день хранения (p = 0,003). Средний объем тромбоцитов между группами не отличался и находился в пределах до 10,54 фл. Количество ТМЧ значимо возрастало (1-я группа — 570,2%, p = 0,021; 2-я группа — 252,9%, p = 0,024). Существенное увеличение ТМЧ может свидетельствовать об интенсивной активации тромбоцитов в условиях хранения, что следует учитывать при оценке функционального состояния тромбоцитов. Снижение агрегации с АДФ выявлено в обеих группах (1-я группа, p = 0,045; 2-я группа, p = 0,041). Однако на 5-е сутки хранения низкий уровень агрегации выявлен только в 1-й группе (p = 0,034). При гипотермическом хранении значимого уменьшения агрегации с ристомицином не выявлено, что говорит о сохранности клеточной оболочки тромбоцитов (p = 0,50). Отметим в 1-й группе значительное снижение прокоагулянтной активности и значимые изменения исследованных параметров (время образования сгустка, максимальная амплитуда, упругость сгустка). В стандартных условиях хранения тромбоциты утрачивают способность к внутриклеточной передаче сигнала активации в большей степени, чем при гипотермии.

Заключение. В процессе хранения агрегационные свойства тромбоцитов снижаются. Использование гипотермического режима хранения способствует сохранению агрегационных свойств тромбоцитов по сравнению с регламентированным способом хранения. Влияние гипотермии на свойства тромбоцитов может быть использовано для оптимизации протоколов хранения и назначения трансфузий в клинической практике. Однако для этого необходимы дальнейшие разработки для стандартизации режимов хранения.

Гуагова З.С.[1], Пластинина Л.В.[1], Меликян А.Л.[1], Пустовая Е.И.[1], Толмачева А.О.[1], Троицкая В.В.[1,2]

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

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

Введение. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — рецидивирующее аутоиммунное гематологическое заболевание, характеризующееся низкой концентрацией тромбоцитов в крови. Проведение телемедицинских консультаций (ТМК) уровня «врач — врач» является полезным инструментом при выборе правильной тактики лечения у пациентов с ИТП, особенно в ургентных состояниях.

Цель работы. Охарактеризовать клинические составляющие пациентов с ИТП по результатам проведенных ТМК в 2024 году.

Материалы и методы. Проведен анализ частоты и структуры ТМК при ИТП в период 2019 –2025 гг. Оценка клинических параметров пациентов проведена в группе пациентов с ИТП, проконсультированных в 2024 г. (n = 99). Анализ проводился с использованием базы данных ТМК ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. За период 2019–2025 гг. в НМИЦ гематологии было проведено 530 ТМК по 404 пациентам с диагнозом ИТП по запросам из 72 регионов РФ. Распределение по годам представлено на рисунке. В 2024 г. с диагнозом ИТП было проконсультировано 99 пациентов, по которым проведено 134 ТМК (2,5%). Запросы направлялись в большинстве случаев для уточнения тактики лечения (n = 108, 80%), реже — для уточнения диагноза (n = 25, 18%) и решения вопроса о госпитализации в медицинскую организацию более высокого уровня (n = 22, 16%). Соотношение М:Ж — 1:2. ТМК проведены пациентам в возрасте от 18 до 84 лет (Me 43 года). На момент ТМК анамнез ИТП у пациентов был от нескольких дней до 40 лет (Me 20 месяцев). ИТП диагностировано во взрослом возрасте у 70 (70%) пациентов, в 1-м и 2-м триместре беременности — у 13 (13%) пациенток, в детском возрасте — у 10 (10%) пациентов, имел место вторичный генез у 6 (6%) пациентов. ТМ запросы были направлены в дебюте ИТП у 10 (10%) пациентов, в связи с неэффективностью/кратковременным эффектом после одной линии терапии — у 21 (21%) пациента, после двух линий терапии — у 68 (69%) пациентов. В качестве терапии первой линии проводилось лечение только препаратами ГКС 74 (83%) пациентам, при этом в большинстве направительной документации не были отражены сроки и дозы назначаемых ГКС; сочетание ГКС и ВВИГ — 15 (17%) пациентам. При этом эффект терапии 1-й линии у 83 (93%) пациентов был кратковременный. В качестве терапии 2-й линии у всех пациентов (n = 65) использовали агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (аТПО): ромиплостим у 19 (29%) пациентов, элтромбопаг у 22 (34%) пациентов, их последовательно применяли у 24 (37%) пациентов. При этом у 53 (81%) пациентов наблюдалась неэффективность/кратковременный эффект. У 11 пациентов в лечении на разных этапах использовалась спленэктомия, у 4 — ритуксимаб, трансфузия концентрата тромбоцитов проводилась 17 (19%) пациентам. По результатам ТМК смена терапии рекомендована 54 (55%) пациентам, продолжение лечения ГКС/аТПО — 45 (45%) пациентам. Дополнительно дообследование рекомендовано 56 (56%) пациентам.

Заключение. На ТМК направлялись в большинстве случаев пациенты с ИТП в связи с неэффективностью лечения после двух линий терапии. Рекомендации по выбору тактики лечения посредством проведения ТМК приводит к смене терапии у 55% пациентов с ИТП.

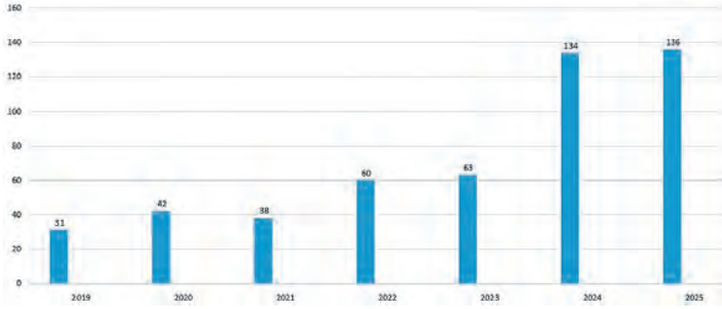


Рис. Динамика числа ТМК по пациентам с ИТП по годам

Гутников А.И., Давыдова Л.А., Храмова Л.С., Батурова В.Ю.

МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ – ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

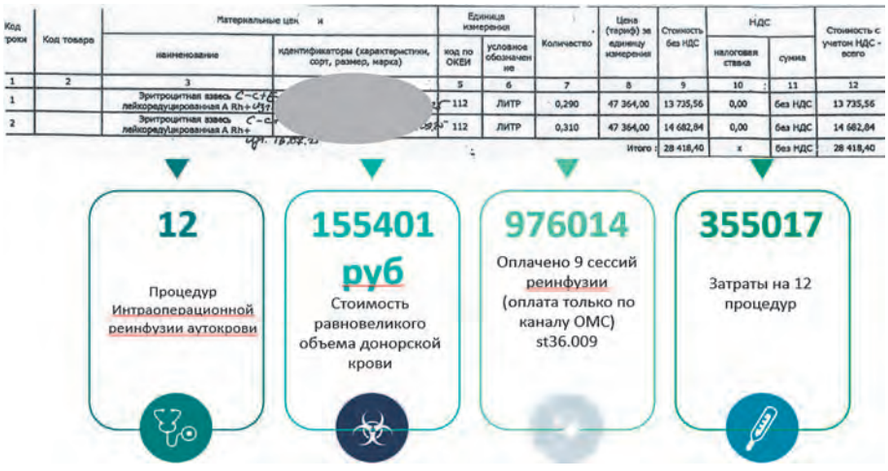


Рис. 1. Аппаратная реинфузия крови

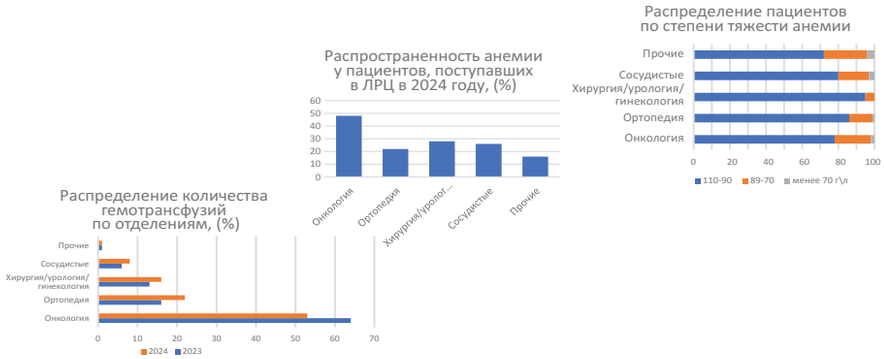
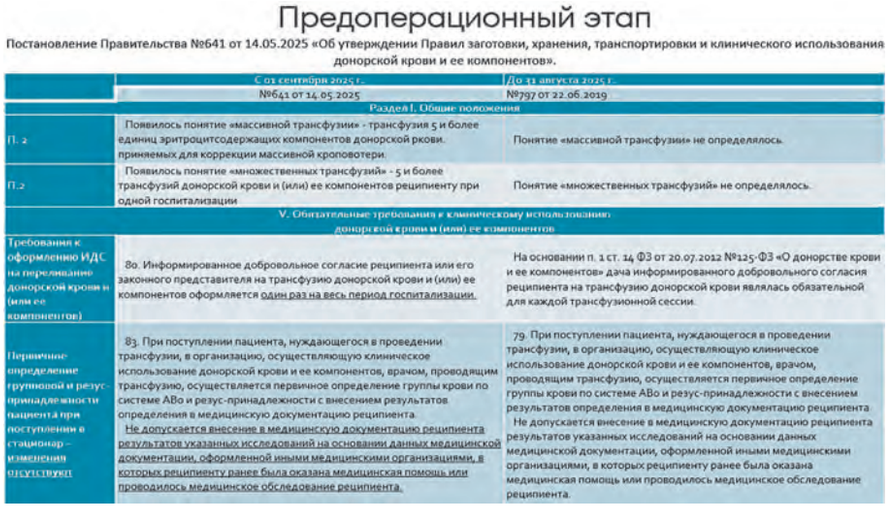


Рис. 2. Распространенность анемии и степень ее тяжести у пациентов, поступающих в ЛРЦ



Предоперационный этап

Постановление Правительства №641 от 14.05.2025 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов».

	С 01 сентября 2025 г.	До 31 августа 2025 г.
	№641 от 14.05.2025	№797 от 22.06.2019
Раздел I. Общие положения		
П. 2	Появилось понятие «массивной трансфузии» - трансфузия 5 и более единиц эритроцитсодержащих компонентов донорской рови. применяемых для коррекции массивной кроповотери.	Понятие «массивной трансфузии» не определялось.
П. 2	Появилось понятие «множественных трансфузий» - 5 и более трансфузий донорской крови и (или) ее компонентов реципиенту при одной госпитализации	Понятие «множественных трансфузий» не определялось.
V. Обязательные требования к клиническому использованию донорской крови и (или) ее компонентов		
Требования к оформлению ИДС на переливание донорской крови и (или ее компонентов)	80. Информированное добровольное согласие реципиента или его законного представителя на трансфузию донорской крови и (или) ее компонентов оформляется один раз на весь период госпитализации.	На основании п. 1 ст. 14 ФЗ от 20.07.2012 №125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» дача информированного добровольного согласия реципиента на трансфузию донорской крови являлась обязательной для каждой трансфузионной сессии.
Первичное определение групповой и резус-принадлежности пациента при поступлении в стационар – изменения отсутствуют	83. При поступлении пациента, нуждающегося в проведении трансфузии, в организацию, осуществляющую клиническое использование донорской крови и ее компонентов, врачом, проводящим трансфузию, осуществляется первичное определение группы крови по системе АВо и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию реципиента. Не допускается внесение в медицинскую документацию реципиента результатов указанных исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых реципиенту ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование реципиента.	79. При поступлении пациента, нуждающегося в проведении трансфузии, в организацию, осуществляющую клиническое использование донорской крови и ее компонентов, врачом, проводящим трансфузию, осуществляется первичное определение группы крови по системе АВо и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию реципиента. Не допускается внесение в медицинскую документацию реципиента результатов указанных исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых реципиенту ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование реципиента.

Рис. 3. Нормативная база, позволяющая оптимизировать и ускорить получение препаратов крови

Введение. Многопрофильный стационар, оказывающий медицинскую помощь по профилю «хирургия», «онкология», «сосудистая хирургия», «ортопедия», обязательно сталкивается с вопросами оптимизации оборота препаратов крови. Причиной повышенного внимания к проблеме трансфузий является возрастающее число пациентов с анемиями, коагулопатиями различного генеза, а также нередкими ситуациями острой массивной кровопотери.

Цель работы. Анализ ключевых звеньев системы менеджмента крови в многопрофильном стационаре, выявление перспективных методов, обеспечивающих рациональный оборот препаратов крови и проблемных мест системы его клинического использования.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ за 2024 год количества пациентов, нуждающихся в гемотрансфузионной терапии, количества использованных препаратов крови, качественного состава препаратов, анализ применения у пациентов различного профиля, клинико-экономический анализ применения метода аппаратной реинфузии крови, а также анализ соответствия локальных и федеральных нормативных актов, применяемых в работе Центра.

Результаты и обсуждение. Показана возрастающая роль анемии (рис. 2), вносящей вклад в тяжесть состояния пациентов. Соответственно преабилитация и амбулаторная подготовка являются способами, позволяющими оптимизировать состояние пациента перед госпитализацией и улучшить прогноз и исход лечения. Показана система обследования пациента, исключающая фактор непреднамеренных ошибок в периоперационном периоде. Определен пул обязательных анализов, алгоритмы применения методик индивидуального подбора компонентов крови. Представлен комплекс мер интраоперационного менеджмента препаратов крови, применение инструментальных и лабораторных методов управления гемостазом. Показана нормативная база, позволяющая оптимизировать и ускорить получение препаратов крови (рис. 3). Показана роль аппаратной реинфузии крови, в том числе обоснованность с экономической точки зрения (рис. 1).

Заключение. Роль системы менеджмента крови в многопрофильном стационаре является одной из ведущих и определяет поступательное развитие всех служб. Ключевыми звеньями является преабилитационная подготовка пациента, а также система аппаратной реинфузии крови.

Нормативная документация должна соответствовать федеральным законным актам.

Данилина А.М.[1], Пластинина Л.В.[1], Троицкая В.В.[1,2]

АНАЛИЗ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ БЕРЕМЕННЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

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

Введение. Беременность в сочетании с заболеваниями системы крови — довольно редкое событие. Рекомендации по лечению в таких случаях часто неоднозначны. Ведение беременных с заболеваниями системы крови должно осуществляться междисциплинарной командой с обязательным участием ведущих НМИЦ посредством телемедицинских консультаций.

Цель работы. Представить опыт проведения телемедицинских консультаций (ТМК) у беременных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проведен анализ частоты и структуры ТМК у беременных с заболеваниями системы крови. Данные получены с использованием базы данных ТМК НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. С января 2019 года по октябрь 2025 года проведено 565 ТМК по 489 пациенткам с беременностью и заболеваниями системы крови из 76 регионов РФ, что составило 0,02% от всех проведенных ТМК. Доля повторных ТМК составила 15,5%. Распределение проведенных ТМК по уровню медицинских организаций представлено в таблице. Ежемесячное количество ТМК варьировалось от 0 до 36 консультаций (медиана 5). Медиана возраста пациенток составила 33 года (18–45 лет). Наибольшее количество ТМК поступило по пациенткам во 2-м триместре беременности (253 ТМК — 46,5%), чуть меньше — в 1-м и 3-м (140 ТМК — 24,7% и 148 ТМК — 26,1% соответственно), а также 21 (3,7%) ТМК проведены по пациенткам в послеродовом периоде. Среди нозологических форм (рисунок) преобладали коагулопатии (25%), которые включали в себя антифосфолипидный синдром, тромбофилии, болезнь Виллебранда, неуточненные коагулопатии. Чуть меньше проведено ТМК по пациенткам с хроническим миелолейкозом (13,6%); анемиями различной этиологии (12,2%), иммунной тромбоцитопенией (11,5%). В единичных случаях при миелодиспластическом синдроме (0,7%), болезни Гоше (0,5%) и множественной миеломе (0,2%). На рисунке к другим нозологиям отнесены цитопении неясной этиологии, вторичные тромбоцитопении, лимфаденопатии. В структуре острых лейкозов преобладал ОМЛ (15 ТМК), чуть меньше — ОЛЛ (6 ТМК), ОПЛ (1 ТМК), ОЛ неуточненного клеточного типа (5 ТМК). 92,5% ТМК беременных проведены в дебюте ОЛ. Одна (3,75%) ТМК проведена у пациентки с длительной ремиссией ОЛЛ, одна (3,75%) — по поводу рецидива ОЛЛ. Для уточнения диагноза было направлено 137 (24,2%) ТМК, с целью уточнения тактики лечения — 531 (94%) ТМК, определение возможности госпитализации 56 (10%) ТМК. По 60 (11%) ТМК проведена видео-конференц-связь со специалистами региона, в том числе акушерами-гинекологами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. По результатам ТМК специалистами «НМИЦ гематологии» наиболее часто рекомендовалось дообследование (332 ТМК — 59%) и проводилась смена схемы лечения (273 ТМК — 48%), в 30% (172 ТМК) случаев рекомендована повторная ТМК, в 16% случаев (90 ТМК) был изменен диагноз, в 50 (0,9%) случаях рекомендована очная консультация в «НМИЦ гематологии». 46 пациенток (9,4%) госпитализированы в «НМИЦ гематологии» после проведенной ТМК.

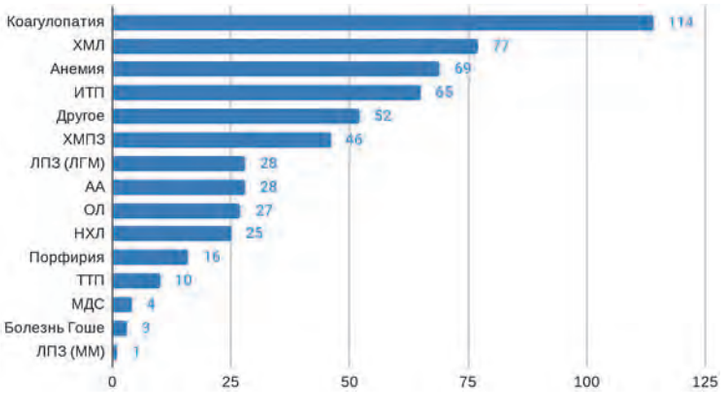


Рис. Распределение ТМК по нозологиям (с января 2019 года по октябрь 2025 года)

Заключение. Проведение ТМК уровня «врач — врач» по пациенткам с беременностью и заболеваниями системы крови является редким, но актуальным этапом оказания медицинской помощи. ТМК должна быть проведена во всех случаях сочетания беременности и заболевания системы крови с участием междисциплинарной команды.

Таблица. Распределение ТМК по уровню медицинской организации (МО)

Уровень МО	Число ТМК	Число МО
Федеральные МО	22 (3,8%)	9 (5,4%)
Региональные «якорные» МО и выполняющие их функции	346 (61,2%)	72 (42,6%)
Другие МО РФ	197 (34,8%)	88 (52%)
Всего	565	169

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

ФАРМАКОГЕНОМИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ: ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ РИСКА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Трендовые фармакогеномические исследования продолжают выявлять достоверные ассоциации между полиморфизмами генов, участвующих в метаболизме лекарств, ремоделировании миокарда, окислительном стрессе, воспалении, и риском развития сердечно-сосудистой токсичности (ССТ). Такая стратегия позволяет персонализировать противоопухолевую терапию, а также рано инициировать кардиопротективные стратегии.

Цель работы. Выявление генетических полиморфизмов, достоверно связанных с развитием ССТ.

Материалы и методы. В ходе исследования включено 83 пациента с диагнозом индолентная неходжкинская лимфома, которым проведена 6 курсовая терапия по схеме R-CHOP или R-B. Основную группу с верифицированной ССТ составили 33 человека, возраст 54,17 (2,2) года, мужчин *n* = 12 (36,4%), контрольную — без нее, 50 человек, возраст 52,9 (2,7) года, мужчин *n* = 23 (46%). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. В процессе биоинформатического анализа данных секвенирования геномы образцов крови прошли процесс выравнивания на последовательность референсного генома GRCh38 с помощью The Genome Analysis ToolKit (GATK) и The BWA MEM. Далее с помощью GATK HaplotypeCaller версии 4.1.4 был выполнен поиск ОНВ. ОНВ с покрытием меньше ×70 были исключены из финального анализа. Клиническая значимость выявленных вариантов оценивалась с использованием баз данных dbSNP, ClinVar, OMIM, HGMD, DMDM, LOVD и опубликованных литературных данных.

Результаты и обсуждение. Больные на старте были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, факту табакокурения, уровню систолического и диастолического артериального давления, риску возникновения ССТ, сопутствующим заболеваниям. Манхэттенский график использовался для представления распределения значения p, в результате определения ассоциаций всех обнаруженных вариантов в 347 генах в группе из 83 пациентов (рис.). Выявлено 36 вариантов с *p*-значением <0,01. Были выявлены варианты, связанные с повышением и снижением риска реализации ССТ. Повышали возможность наступления: вариант rs2071218 гена *ACVRL1* (в 4,18 раза, ОШ = 4,18; 95% ДИ: 2,02–8,67; *p* = 0,00001), вариант rs2071219 гена *ACVRL1* (в 3,58 раза, ОШ = 3,58; 95% ДИ: 1,83–6,99; *p* = 0,00004), аллель Т варианта rs13224758 гена *PRKAG2* (в 4,9 раза, С против Т; ОШ = 4,9; 95% ДИ: 1,1–22,8; *p* = 0,027). Снижали возможность наступления: вариант rs624782433 в гене *PRKAG2*, вариант rs1974763 в гене *CAV3* и вариант rs1549758 в гене NOS3 (в 6,25, 16,7 и 3,4 раза соответственно),

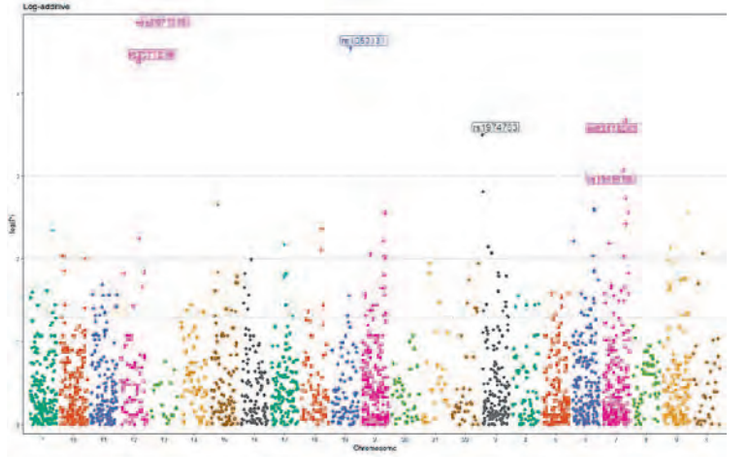


Рис. Манхэттенский график для проверки ассоциации олигонуклеотидных вариантов в 347 генах в лог-аддитивной модели тренда

носительство аллеля С варианта rs2235033 гена *ABCB1* (ТТ против ТС + СС; ОШ = 0,4; 95% ДИ: 0,16–0,99; p = 0,046). Несмотря на полученные данные, масштабы выборки остаются предельно скромными, что может выступать в качестве ограничения исследования.

Заключение. Генетические факторы играют ключевую роль в индивидуальной восприимчивости к ССТ при противоопухолевой терапии. Фармакогеномические данные пациентов открывают путь к персонализированному лечению онкологических пациентов.

Дедяев В.А., Дроков М.Ю., Ерошенков Д.Ю., Моздон М.А., Лучкина В.К., Горенкова Л.Г.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕСЕНСИТИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТА С ВЫСОКИМ ТИТРОМ ДСА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является неотъемлемой частью терапии ряда гематологических заболеваний. С каждым годом растет количество выполняемых трансплантаций. Во многом это стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику «Пекинского протокола», что позволило рассматривать гаплоидентичных доноров в тех случаях, когда по различным причинам полностью совместимого донора найти не удалось. Однако алло-ТГСК от гаплоидентичного донора несет в себе повышенный риск первичного неприживления трансплантата, одной из причин которого может являться высокий титр донор-специфических антител (ДСА). В таких случаях требуется проведение десенситизирующей терапии перед началом предтрансплантационного кондиционирования.

Цель работы. Продемонстрировать опыт успешной алло-ТГСК от гаплоидентичного донора после проведения десенситизирующей терапии у пациентки с высоким титром ДСА.

Материалы и методы. Пациентка Б., 36 лет, с диагнозом α/β гепатолиенальная Т-клеточная лимфома наблюдалась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с августа 2024 года. После пяти курсов химиотерапии по схеме ESGAP была достигнута ремиссия. Учитывая агрессивный характер заболевания, пациентке было показано выполнение алло-ТГСК. В регистре был найден один полностью совместимый донор, однако на этапе мобилизации и сбора стволовых клеток крови от донации он отказался. В качестве основного донора был выбран гаплоидентичный брат пациентки. На этапе предтрансплантационного обследования был выявлен высокий титр (10700) ДСА к HLA-A (02:01:01) донора. В качестве десенситизирующей терапии была выбрана следующая схема: ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в в — 14-й день (после плазмафереза); бортезомиб — 1,4 мг/м^2 п/к — в -18, -14, -11, -8 дни; микофенолата мофетил 30 мг/кг внутрь — с -18 по +4 день; плазмаферез № 5 (1 ОЦК) — в -18, -16, -14, -1, 0 дни. В качестве косвенного показателя эффективности проводимой терапии использовался уровень сывороточного IgG (7,6 до и 3,72 г/л после терапии). Далее было проведено кондиционирование в режиме пониженной интенсивности Flu180 + Bu8, трансфузия 6 млн/кг CD34$^+$ донорских клеток.

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата зафиксировано на +15 день алло-ТГСК. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием рядом вирусных инфекций: CMV-инфекция; геморрагический цистит, ассоциированный с BKPyV (полиомавирус ВК); ортопневмовирусная инфекция верхних дыхательных путей.

Заключение. Применение десенситизирующих схем позволяет успешно проводить алло-ТГСК у пациентов с высоким титром ДСА, однако неизбежно возникающий глубокий гуморальный дефицит может повышать риск развития инфекционных осложнений.

Джавадов Д.А.[1], Козель Ю.Ю.[1], Францианц Е.М.[1], Бандовкина В.А.[1], Дмитриева В.В.[1], Козюк О.В.[1], Димитриади С.Н.[1], Асланян К.С.[2]

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИНДЕКСОВ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО СООТНОШЕНИЯ И СИСТЕМНОГО ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА, ОСТРОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА И РЕАКТИВНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ У ДЕТЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; [2]ГБУ РО «ОДКБ»

Введение. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий (ЛАП) у детей затруднена вследствие сходства проявлений лимфомы Ходжкина (ЛХ), острого инфекционного мононуклеоза (ОИМ) и реактивных ЛАП, для которых характерно увеличение лимфатических узлов. В связи с этим возрастает интерес к поиску объективных, простых и доступных лабораторных маркеров. Индекс лейкоцитарного соотношение (NLR) и индекс системного иммунного воспаления (SII) продемонстрировали эффективность в качестве прогностических маркеров.

Цель работы. Оценить значимость индексов NLR и SII в дифференциальной диагностике ЛХ, ОИМ и реактивной ЛАП у детей пубертатного возраста.

Материалы и методы. В исследование были включены дети (n = 160) пубертатного возраста. 1-ю группу составили дети (n = 40) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана — 13,65 года), обоего пола (20 (50%) мальчиков и 20 (50%) девочек) с подтвержденным диагнозом ЛХ. 2-ю группу составили дети (n = 40) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана 13,4 года) в равном половом соотношении с диагнозом ОИМ. 3-ю группу составили дети (n = 40) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана — 13,7 года) в равном половом соотношении с реактивной ЛАП. До лечения всем пациентам выполняли общий анализ крови (ОАК) с последующим вычислением индексов NLR и SII. В качестве нормы использовали средние показатели, полученные на основе результатов ОАК условно здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста, также распределенных поровну по полу. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. До начала лечения показатели индексов NLR и SII у детей с ЛХ, ОИМ и реактивной ЛАП существенно различались. У здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста средние значения NLR составили 1,49 ± 0,08 у мальчиков и 1,59 ± 0,13 у девочек. В группе ОИМ NLR был значительно ниже нормы — в 3 раза у мальчиков и в 3,2 раза у девочек (p < 0,05), а также в 2,3–2,6 раза ниже, чем у детей с реактивной ЛАП (p < 0,05), и в 10–12 раз ниже, чем у детей с ЛХ (p < 0,05). Дети с реактивной ЛАП не отличались от нормы, но имели значения в 4–5 раз ниже, чем детей с ЛХ (p < 0,05). У детей с ЛХ NLR был значительно выше нормы — в 3,5 раза у мальчиков и в 4 раза — у девочек (p < 0,05). У условно здоровых дети (n = 40) средние значения SII составили 403,89 ± 32,8 у мальчиков и 429,49 ± 39,4 у девочек. В группе ОИМ SII был значительно ниже нормы — в 4,5 раза у мальчиков и в 4,1 раза у девочек (p < 0,05), а также в 30–31 раз ниже, чем у детей с ЛХ (p < 0,05), и в 3–4 раза ниже, чем у детей с реактивной ЛАП (p < 0,05). Дети с реактивной ЛАП не отличались от нормы, но имели значения в 7–8 раз ниже, чем дети с ЛХ (p < 0,05). У детей с ЛХ SII был значительно выше нормы — в 6,7 раза у мальчиков и в 6,5 раза у девочек (p < 0,05).

Заключение. Расчет индексов NLR и SII на основе показателей ОАК может служить удобным и доступным вспомогательным инструментом для выделения детей пубертатного возраста с ЛХ, ОИМ и реактивной ЛАП, требующих дополнительных методов комплексной диагностики.

Джавадов Д.А., Франциянц Е.М., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Бандовкина В.А., Коваленко В.А., Шашкина Л.Ю.

УРОВНИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ДО ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей пубертатного возраста сопровождается высоким риском нарушения репродуктивной функции как из-за самого заболевания, так и из-за последующей химиотерапии (ХТ). Половая функция регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, включая ЛГ, ФСГ, тестостерон (Т), эстрогены (Е) и прогестерон (Р4), а изменения их уровней и экспрессии соответствующих рецепторов могут влиять на фертильность. Оценка исходного гормонального профиля и рецепторного статуса до начала терапии является важным этапом для прогнозирования репродуктивных исходов и персонализации лечения.

Цель работы. Изучить уровни половых гормонов: эстрон (Е1), эстрадиол (Е2), эстриол (Е3), Р4, Т и свободный тестостерон (free testosterone, FT); рецепторов — эстрогенового рецептора α (ER-α), эстрогенового рецептора β (ER-β), андрогенового рецептора (AR); а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в крови детей пубертатного возраста с ЛХ до начала ХТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. и включало 40 детей пубертатного возраста с морфологически и иммуногистохимически подтвержденной ЛХ. Медиана возраста пациентов — 13,65 года, распределение по стадиям ЛХ: II — 45%, III — 20%, IV — 35%. По классификации ВОЗ (2022) распределение вариантов ЛХ было следующим: нодулярный склероз — 55% (n = 22), смешанно-клеточный — 20% (n = 8), лимфоидное преобладание — 12,5% (n = 5), лимфоидное истощение — 12,5% (n = 5). В крови основной группы определяли уровни половых гормонов (Е1, Е2, Е3, Р4, Т, FT), рецепторов (ER-α, ER-β, AR) и ГСПГ до проведения ХТ. В качестве нормы использовали средние значения показателей гормонов, полученных у здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. До начала лечения у девочек (n = 20) отмечено снижение уровня Е1 в 2,4 раза (p = 0,0010) и повышение Е3 в 27,8 раза (p = 0,0000) относительно контрольной группы при нормальных значениях Е2, ER-α и ER-β. Концентрация Р4 была снижена в 3,7 раза (p = 0,0005), Т — в 2,0 раза (p = 0,0115), FT — в 2,3 раза (p = 0,0061) на фоне снижения AR в 3,0 раза (p = 0,0009). ГСПГ не отличался от нормы. У мальчиков (n = 20) выявлено снижение Е1 и Е2 в 1,9 раза (p = 0,0002) и 2,7 раза (p = 0,0000) соответственно при нормальном уровне Е3, ER-α и ER-β. Р4 был ниже нормы в 1,7 раза (p = 0,0132). Т у 50% мальчиков (n = 10) был повышен в 1,8 раза (p = 0,0048) и у остальных (n = 10) снижен в 42,0 раза (p = 0,0001); FT уменьшен у всех в 1,4 раза. AR снижен в 4,7 раза (p = 0,0000), ГСПГ повышен в 2,4 раза (p = 0,0001).

Заключение. Даже до начала ХТ у детей пубертатного возраста с ЛХ отмечались значительные отклонения уровней половых гормонов и экспрессии их рецепторов, что свидетельствует о прямом влиянии заболевания на репродуктивную систему. Эти данные подчеркивают необходимость ранней оценки гормонального статуса и разработки индивидуализированных стратегий сохранения фертильности у детей.

Джавадов Д.А., Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Димитриади С.Н., Черярина Н.Д.

УРОВНИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Введение. Химиотерапия (ХТ), применяемая при лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), оказывает гонадотоксическое действие, нарушая уровни половых гормонов — эстрона (Е1), эстрадиола (Е2), эстриола (Е3), прогестерона (Р4), тестостерона (Т) и свободного тестостерона (free testosterone, FT) — а также экспрессию их рецепторов: эстрогеновых рецепторов α и β (estrogen receptors, ER-α, ER-β) и андрогенных рецепторов (androgen receptor, AR). Изучение этих показателей после завершения ХТ имеет значение для прогнозирования репродуктивной функции и разработки стратегий сохранения фертильности.

Цель работы. Изучить уровни половых гормонов: Е1, Е2, Е3, Р4, Т и FT; ER-α, ER-β, AR, ГСПГ, в крови детей пубертатного возраста с ЛХ после завершения всех курсов ХТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. и включало 40 детей пубертатного возраста с ЛХ. Медиана возраста — 13,65 года, распределение по стадиям ЛХ: II — 45%, III — 20%, IV — 35%. По классификации ВОЗ (2022) распределение вариантов ЛХ было: нодулярный склероз — 55% (n = 22), смешанно-клеточный — 20% (n = 8), лимфоидное преобладание — 12,5% (n = 5), лимфоидное истощение — 12,5% (n = 5). В крови детей с ЛХ определяли уровни половых гормонов (Е1, Е2, Е3, Р4, Т, FT), рецепторов (ER-α, ER-β, AR) и ГСПГ до проведения ХТ. В качестве нормы использовали средние значения показателей гормонов, полученных у здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. После завершения ХТ у девочек уровень Е1 снизился в 3,4 раза относительно показателя до лечения и оставался ниже нормы в 8,0 раза (p < 0,05), уровень Е2 не изменился, а Е3 уменьшился в 3,8 раза, но по-прежнему превышал норму в 7,3 раза (p < 0,05). Содержание ER-α снизилось в 8,3 раза (p < 0,05), ER-β оставалось в пределах нормы. Концентрация Р4 снизилась в 2,0 и 7,5 раза относительно показателя до лечения и нормы (p < 0,05). Уровни Т и FT оставались ниже нормы в 1,9 и 2,0 раза (p < 0,05), AR повысилось в 2,2 раза по сравнению с исходным уровнем, но оставалось сниженным относительно нормы (p < 0,05). У мальчиков уровень Е2 повысился в 1,6 раза после ХТ, но оставался ниже нормы в 1,7 раза (p < 0,05); ER-α и ER-β статистически не изменились. Р4 снизился в 2,6 раза относительно исходного уровня и в 4,5 раза ниже нормы (p < 0,05). Т у 50% пациентов с высокими показателями до лечения остался выше нормы в 1,7 раза (p < 0,05), а у остальных увеличился в 10,2 раза, но оставался в 4,1 раза ниже нормы (p < 0,05). FT снизился у всех мальчиков в 1,6 раза и был ниже нормы в 2,2 раза (p < 0,05). AR повысилось в 3,0 раза по сравнению с исходным уровнем, но оставалось ниже нормы в 1,6 раза (p < 0,05). Концентрация ГСПГ снизилась относительно исходного уровня в 1,6 раза, но превышала норму в 1,4 раза (p < 0,05).

Заключение. После проведения ХТ у детей пубертатного возраста с ЛХ выявлены значимые нарушения уровней половых гормонов и их рецепторов, что позволяет выделить группу риска нарушения репродуктивного здоровья и своевременно разработать меры коррекции гормонального статуса для сохранения репродуктивного потенциала.

Джавадов Д.А.[1], Козель Ю.Ю.[1], Францианц Е.М.[1], Дмитриева В.В.[1], Бандовкина В.А.[1], Асланян К.С.[2], Козюк О.В.[1], Черярина Н.Д.[1]

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ЭУТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОДРОСТКОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ДО И ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; [2]ГБУ РО «ОДКБ»

Введение. Оценка функционального состояния щитовидной железы основывается на изучении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) как основного скринингового показателя. Однако в клинической практике все чаще выявляются состояния, при которых нарушается регуляция тиреоидных гормонов при неизменном уровне ТТГ. Одним из таких состояний является синдром эутиреоидной дисфункции, характерный для тяжелых соматических и онкологических пациентов. В условиях онкологического стресса, включая лимфому Ходжкина (ЛХ), возможно развитие дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) системы без выраженных изменений со стороны самой щитовидной железы.

Цель работы. Изучить уровни гормонов ГГТ системы — тиреотропного рилизинг-гормона (ТРГ), ТТГ, общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4) и свободного тироксина (free thyroxine, Т4) у детей пубертатного возраста с ЛХ до и после проведения химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. и включало 40 детей пубертатного возраста с морфологически и иммуногистохимически подтвержденной ЛХ. Медиана возраста пациентов — 13,65 года; распределение по стадиям ЛХ: II — 45%, III — 20%, IV — 35%. По классификации ВОЗ (2022) варианты ЛХ распределялись следующим образом: нодулярный склероз — 55% (n = 22), смешанно-клеточный — 20% (n = 8), лимфоидное преобладание — 12,5% (n = 5), лимфоидное истощение — 12,5% (n = 5). В крови основной группы определяли уровни гормонов ГГТ системы (ТРГ, ТТГ, Т3, Т4, FT4) до лечения и после завершения всех курсов ХТ. В качестве нормы использовали средние значения показателей гормонов, полученные у здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. До ХТ у детей с ЛХ обоих полов не выявлялись отклонения от нормы по уровням ТТГ, общего Т4, свободного Т4 и общего Т3. У девочек отмечалось снижение соотношения Т3/Т4 в 1,6 раза по сравнению с нормой (p < 0,05). У мальчиков фиксировалось снижение концентрации ТРГ в 1,6 раза относительно нормы (p < 0,05). После ХТ у мальчиков наблюдалось достоверное снижение уровня общего Т4 в 1,4 раза, свободного Т4 в 1,7 раза и ТТГ в 1,7 раза по сравнению с нормой (p < 0,05). У девочек сохранялось снижение соотношения Т3/Т4 в 1,4 раза и снижение уровня ТРГ, который был ниже нормы в 2,2 раза (p < 0,05).

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что у подростков с ЛХ даже при нормальных уровнях ТТГ до начала терапии могут выявляться скрытые признаки тиреоидной дисфункции. Химиотерапия дополнительно усугубляет эти изменения, что свидетельствует о формировании субклинического центрального гипотиреоза.

Джавадов Д.А.[1], Дмитриева В.В.[1], Козель Ю.Ю.[1], Францианц Е.М.[1], Бандовкина В.А.[1], Димитриади С.Н.[1], Козюк О.В.[1], Асланян К.С.[2]

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ ДО И ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России; [2]ГБУ РО «ОДКБ»

Введение. Химиотерапия (ХТ) может нарушать функцию гипоталамо-гипофизарной системы, приводя к дисфункции тиреотропной, соматотропной, гонадотропной и адренокортикотропной систем.

Цель работы. Изучить уровни соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина в крови детей пубертатного возраста с ЛХ до лечения и после завершения всех курсов ХТ.

Материалы и методы. Исследование включало 40 детей пубертатного возраста с ЛХ. Медиана возраста — 13,65 года. По классификации ВОЗ (2022) варианты ЛХ распределялись: нодулярный склероз — 55% (n = 22), смешанно-клеточный — 20% (n = 8), лимфоидное преобладание — 12,5% (n = 5), лимфоидное истощение — 12,5% (n = 5). В крови детей, определяли уровни гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ и пролактина) до лечения и после завершения всех курсов ХТ. В качестве нормы использовали средние значения показателей гормонов, полученные у здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. У девочек с ЛХ до лечения уровень ЛГ был повышен в 1,8 раза (p < 0,05), ФСГ — в 1,4 раза (p < 0,05), соотношение ЛГ/ФСГ — в 1,3 раза (p < 0,05); СТГ и АКТГ снижены в 1,6 и 3,1 раза соответственно (p < 0,05). После ХТ ЛГ снизился в 2,8 раза (p < 0,05) и стал ниже нормы в 1,5 раза (p < 0,05), ФСГ оставался повышенным в 1,6 раза (p < 0,05), соотношение ЛГ/ФСГ уменьшилось в 3,3 раза (p < 0,05) и было ниже нормы в 2,6 раза (p < 0,05); пролактин увеличился в 1,5 раза (p < 0,05) и превысил норму в 1,7 раза (p < 0,05), СТГ снизился в 4,8 раза (p < 0,05, ниже нормы в 7,8 раза, p < 0,05), АКТГ вырос в 6,7 раза (p < 0,05) и был выше нормы в 2 раза (p < 0,05), а ТТГ оставался неизменным (p > 0,05). У мальчиков с ЛХ до лечения ЛГ был снижен в 1,5 раза (p < 0,05) при нормальных значениях ФСГ (p > 0,05), соотношение ЛГ/ФСГ снижено в 1,4 раза (p < 0,05); СТГ был ниже нормы в 3,6 раза (p < 0,05), пролактин выше в 1,8 раза (p < 0,05), тогда как АКТГ и ТТГ соответствовали норме (p > 0,05). После ХТ ЛГ увеличился в 1,4 раза (p < 0,05) и нормализовался; у половины пациентов ФСГ остался в пределах нормы (p > 0,05), у остальных вырос в 10 раз (p < 0,05, выше нормы в 9,6 раза, p < 0,05), что привело к снижению соотношения ЛГ/ФСГ в 11 раз (p < 0,05) относительно нормы и в 7,8 раза (p < 0,05) — исходного уровня, тогда как у другой половины показатель вырос в 1,4 раза (p < 0,05) и нормализовался. Пролактин увеличился в 2 раза (p < 0,05, выше нормы в 3,6 раза, p < 0,05), СТГ повысился в 3 раза (p < 0,05) и нормализовался; АКТГ увеличился в 2 раза (p < 0,05, выше нормы в 1,9 раза, p < 0,05), тогда как ТТГ снизился в 1,8 раза (p < 0,05) относительно исходного уровня и нормальных значений.

Заключение. Развитие ЛХ у детей пубертатного возраста сопровождается угнетением аденогипофиза и нарушением синтеза его тропных гормонов. Противоопухолевое лечение чаще не нормализует их уровень, что связано как с реакцией регуляторных систем, так и с экстрагипофизарным синтезом гормонов.

Джавадов Д.А., Козель Ю.Ю., Францианц Е.М., Бандовкина В.А., Дмитриева В.В., Козюк О.В.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ДО И ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Введение. Стресс, как острый, так и хронический, оказывает значительное влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) систему, регулируя адаптацию организма через кортизол и DHEA-S. У пациентов с различными онкологическими заболеваниями, включая лимфомы и аденокарциномы, активация ГГН-системы демонстрирует высокую вариабельность, что влияет на течение и прогноз заболевания. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в терапии, в частности у детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ), эффективно подавляет

опухолевое воспаление, но может вызывать временную или стойкую надпочечниковую недостаточность.

Цель работы. Изучить уровни гормонов коры надпочечников — кортизола, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) и адренокортикотропного гормона (АКТГ) — у детей пубертатного возраста с ЛХ до и после проведения химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. и включало 40 детей пубертатного возраста с морфологически и иммуногистохимически подтвержденной ЛХ. Медиана возраста пациентов — 13,65 года; распределение по стадиям ЛХ: II — 45%, III — 20%, IV — 35%. По классификации ВОЗ (2022) варианты ЛХ распределялись следующим образом: нодулярный склероз — 55% (n = 22), смешанно-клеточный — 20% (n = 8), лимфоидное преобладание — 12,5% (n = 5), лимфоидное истощение — 12,5% (n = 5). В крови основной группы определяли уровни гормонов коры надпочечников (кортизол, dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) и АКТГ до лечения и после завершения всех курсов ХТ. В качестве нормы использовали средние значения показателей гормонов, полученные у здоровых детей (n = 40) пубертатного возраста. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. У мальчиков с ЛХ до начала ХТ уровни АКТГ, кортизола, DHEA-S и соотношение кортизол/DHEA-S соответствовали норме (p > 0,05). После завершения ХТ отмечалось значительное повышение АКТГ — в 2 раза по сравнению с исходным уровнем и в 1,9 раза выше нормы (p < 0,05), снижение DHEA-S у всех пациентов в 2,5 раза относительно нормы и в 2,2 раза относительно исходного уровня (p < 0,05), при этом у 25% пациентов кортизол снижался в 3,9–4,1 раза (p < 0,05), а соотношение кортизол/DHEA-S повышалось в 1,6 раза (p < 0,05). У девочек с ЛХ до ХТ АКТГ был снижен в 3,1 раза (p < 0,05), кортизол повышен в 1,3 раза (p < 0,05), а DHEA-S у 65% пациенток снижался в 4,2 раза (p < 0,05); после ХТ АКТГ увеличивался в 6,7 раза относительно исходного уровня и в 2,1 раза выше нормы (p < 0,05), кортизол повышался у 50% пациенток в 1,5 раза, но у остальных снижался в 6,7–8,6 раза (p < 0,05), DHEA-S снижался у 65% пациенток в 4 раза (p < 0,05), при этом соотношение кортизол/DHEA-S нормализовалось (p > 0,05).

Заключение. Таким образом, длительный прием ГКС приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. После лечения мы наблюдаем компенсаторное восстановление, однако у детей этот процесс протекает по-разному.

Джулакян У.Л.[1,2], Гармаева Т.Ц.[1,3], Лазарева О.В.[1], Менделеева Л.П.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ КАДРОВОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ СПЕЦИАЛИСТАМИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЕКТОВ (2019–2024 ГОДЫ) В РФ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Введение. Одним из ведущих показателей реализации федеральных проектов в здравоохранении является преодоление кадрового дефицита врачей-гематологов в субъектах РФ с помощью планирования и оптимизации образовательной деятельности. Определение и мониторинг объективных количественных значений в рамках изучения потребности в подготовке обучения профильных специалистов является актуальной проблемой по повышению доступности и возможностей укомплектования рабочих мест в соответствии со штатными должностями и объемами оказания медицинской помощи согласно регламентам действующих нормативно-правовых актов по профилю «гематология».

Цель работы. Оценить эффективность реализации кадрового обеспечения врачами-гематологами профильных и смежных медицинских организаций 3-го уровня субъектов РФ по данным официальной статистической информации за 6 лет для рационального использования подготовленных кадровых ресурсов.

Материалы и методы. Проанализировали данные федеральных форм статистического наблюдения (ФФСН № 30) кадрового обеспечения врачами-гематологами медицинских организаций 85 субъектов РФ за 6 лет наблюдательным методом. Полученные данные были статистически обработаны и применены для расчета потребности и перспективного планирования образовательной деятельности для достижения показателей доступности оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гематология».

Результаты и обсуждение. Динамика укомплектованности врачами-гематологами в РФ в целом положительная: увеличились число штатных должностей — с 2089,75 до 2288,25 (9,5%), число занятых — с 1838,25 до 2093,00 (13,9%) как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Увеличилось число физических лиц основных работников — с 1517 до 1786 (17,7%). Но подобная положительная динамика отмечена преимущественно в ЦФО и СЗФО, отсутствуют позитивные изменения в СФО и ДФО, отсутствуют врачи-гематологи в Еврейской, Ненецком и Чукотском автономных области и округах. Укомплектованность врачами-гематологами круглосуточных стационаров выросла с 1066,00 до 1222,00 (14,6%) по РФ, на амбулаторном этапе — с 448,00 до 561,00 (при нормативе не менее 730). Наряду с высокой востребованностью обучения по образовательным программам в последние годы актуальны программы стажировки, запросы на которые увеличились почти вдвое. Согласно выполненным расчетам дефицита/профицита врачей-гематологов установили отсутствие выраженного кадрового дефицита на стационарном этапе, но подтвердили наличие дефицита специалистов в амбулаторном звене, что будет способствовать планированию программ для этой когорты специалистов.

Заключение. На основании установленных фактических значений показателей укомплектованности специалистами по профилю «гематология» определены перспективные значения расчета потребности в их целевом обучении с подготовительными этапами разработки и актуализации соответствующих образовательных программ, нацеленных на эффективную реализацию национальных проектов в рамках оптимального планирования и распределения в РФ подготовленных медицинских кадров в разрезе и административных единиц, и на этапах оказания профильной медицинской помощи.

Джулакян У.Л.[1,2], Кравцова А.А.[1], Гармаева Т.Ц.[1,3], Бойко Н.В.[1], Коробкова А.А.[1], Менделеева Л.П.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РАЗРАБОТКА ТИПОВОЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ (ДПП) ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ (ПП) ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГЕМАТОЛОГИЯ»

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Введение. Подготовка врачей-гематологов имеет решающее значение для повышения качества медицинской помощи. Вследствие динамичного прогресса медицинской науки, законодательных изменений в сфере здравоохранения и переходу к персонализированной терапии заболеваний системы крови, а также стандартизации медицинского образования возросла необходимость в создании типовой ДПП с интеграцией разработанных и используемых в практике современных медицинских технологий, клинических рекомендаций.

Цель работы. Разработка учебного плана (УП) и модели обновленного УП ДПП с учетом апробированных результатов фундаментальных и прикладных научных исследований клинической гематологии с целью создания типовой ДПП.

Материалы и методы. Был проведен содержательный анализ программ ПП 9 ведущих медицинских образовательных организаций РФ с оценкой структуры, последовательности, полноты представления тематических разделов. С целью формирования УП проведен опрос

врачей-гематологов с помощью анонимного онлайн анкетирования с балльной оценкой каждой темы. В составе опросника 8 разделов и 110 тематических пунктов. Для статистической обработки использовали расчет средних значений и стандартных отклонений по каждому разделу и теме, анализ вариативности оценок, сравнение подгрупп респондентов по социально-демографическим и профессиональным параметрам. Для проверки статистической значимости различий использовали непараметрические методы, в том числе тест Манна — Уитни. Графическая визуализация результатов выполнена с применением программной среды R (версия 4.2.1) и пакетов ggplot2, dplyr, tidyr, cowplot и ggradar.

Результаты и обсуждение. В действующих ДПП были выявлены ряд ограничений: отсутствие единого подхода к тематическому наполнению, значительные расхождения в перечне изучаемых тем, недостаточное представление ряда приоритетных направлений с высокой клинической значимостью — отсутствовали блоки по клеточной и иммунотерапии, молекулярной генетике, интенсивной и сопроводительной терапии, что послужило включению в обновленный УП именно недостающих блоков. УП типовой ДПП выстроен по модульному принципу, что обеспечивает логичную последовательность освоения материала и возможность адаптации для конкретных категорий обучающихся. В социологическом опросе участвовали 175 респондентов из 57 субъектов РФ, ответы которых показали высокую значимость практических клинико-диагностических тематик. Наряду с большинством консолидированных мнений по ряду позиций были выявлены и специфические особенности распределения интересующих тематик в зависимости от типа организации, возраста и стажа, квалификации респондентов.

Заключение. Предлагаемая модель УП соответствует профессиональному стандарту «врач-гематолог», потребностям профессионального сообщества, и вошла в проект типовой ДПП ПП по специальности «гематология», который с 01.03.2026 будет обязательным при создании и реализации программ ПП в образовательных и научных организациях. В представленной модели УП практически предусмотрены все ключевые клинические модули, гибкость подачи организационно-методического блока, методы региональной адаптации с методикой повышения эффективности обучения.

Джулакян У.Л.[1,2], Коробкова А.А.[1], Бойко Н.В.[1], Ромашова О.В.[1], Гапонова Т.В.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-НАСТАВНИКОВ ПО ТЕМЕ «ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИЕМЫ НАСТАВНИЧЕСТВА ДЛЯ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА»

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

Введение. Модернизация российской системы здравоохранения определяет важность и значение института врачей-наставников. Институт врачей-наставников направлен на содействие ускорению процесса обучения основным профессиональным навыкам специальности, развитие способности молодого врача-специалиста самостоятельно и качественно выполнять трудовые функции и обязанности, передачу накопленного опыта с целью повышения уровня и качества профессиональной деятельности молодого врача-специалиста без опыта работы в системе здравоохранения. Обучение будущих врачей-наставников является актуальной задачей современного здравоохранения и медицинского образования, а создание программы повышения квалификации (ПК) для эффективного приема наставничества является особо важным в настоящее время.

Цель работы. Представление опыта создания дополнительной профессиональной программы ПК для врачей наставников по теме «Эффективные приемы наставничества для врача-гематолога».

Материалы и методы. С целью создания программы ПК были проанализированы стратегические документы о национальных целях и стратегических задачах в сфере здравоохранения. При создании программы важным являлось совершенствование компетенций по педагогической деятельности, а также практической деятельности врача-гематолога в соответствии с профессиональным стандартом «врач-гематолог». Учитывая важность института наставничества врачей-специалистов в РФ, трудоемкость программы ПК определена 144 академическими часами.

Результаты и обсуждение. Моделирование программы ПК позволило создать учебные модули: «Общие вопросы наставничества в Российской Федерации», «Диагностика, лечения, планирование и контроль эффективности медицинской реабилитации заболеваний крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей», «Оказание паллиативной медицинской помощи», «Проведение медицинских экспертиз и медико-статистической информации», «Оказание экстренной медицинской помощи». Модули программы ПП соответствуют трудовым функциям утвержденного профессионального стандарта «врач-гематолог».

Заключение. Создание программы ПК и ее реализация позволит молодым врачам-гематологам совершенствовать компетенции по оказанию медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови, что позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи, а потенциальным наставникам — повысить свою квалификации.

Джулакян У.Л.[1,2], Коробкова А.А.[1], Ступар Г.А.[1], Бойко Н.В.[1], Менделеева Л.П.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

АНАЛИЗ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 31.05.01. ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО В ЧАСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ГЕМАТОЛОГИЯ»

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

Введение. Качество оказания медицинской помощи в соответствии со ст. 10 Федерального закона ФЗ-323 связано в том числе с количеством и квалификацией медицинских работников. Первичная медико-санитарная помощь оказывается участковыми терапевтами, которые приступают к работе после окончания обучения по специальности 31.05.01. Лечебное дело, пройдя первичную аккредитацию. Пациенты с подозрением на заболевание системы крови с учетом особенностей маршрутизации в первую очередь обращаются за первичной медико-санитарной помощью к участковым терапевтам, соответственно квалификация и высокая компетенция последних играет немаловажную роль в оказании качественной медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК).

Цель работы. Изучение образовательных программ медицинских вузов в части преподавания дисциплины «гематология».

Материалы и методы. В исследование включено 237 программ, размещенных на официальных сайтах образовательных организаций в разделе «Образование», реализованных в 2019–2020 гг. Анализ программ проводился на предмет соответствия профессиональному стандарту и современным клиническим рекомендациям.

Результаты и обсуждение. Дисциплину «Гематология» в 90 образовательных организациях преподают в основном на 9–12-м семестрах, что отражено как в учебных планах, так и в образовательных программах. Дисциплина гематология в основном преподается как раздел рабочей программы «Госпитальная терапия» в 81 образовательной организации, а в 5 образовательных организациях представлена в рабочей программе «Внутренние болезни» и лишь в двух образовательных организациях ЗСК преподаются как отдельная дисциплина «гематология». Последние содержат все необходимые разделы гематологии, необходимые для оказания первичной-медико-санитарной помощи. В 21 образовательной организации в образовательных программах указан семестр преподавания дисциплины «гематология», однако в программах отсутствуют содержания тем по ЗСК. Образовательные программы 49 образовательных организаций содержат темы по неопухолевой и опухолевой гематологии,

а также в таких методах лечения, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Лишь в 20 образовательных организациях образовательные программы содержат темы, относящиеся к анемиям, анемическому синдрому, цитопениям, и не содержат тем по опухолевой гематологии, что можно расценить как получение компетенций с низкой опухолевой настороженностью в части опухолевых ЗСК.

Заключение. Анализ образовательных программ по специальности 31.05.01. Лечебное дело показал разнородность в части дисциплины «гематология» как по содержанию, так и семестров преподавания. Стандартизация медицинского образования и создание типовой рабочей программы гематологии позволит унифицировать медицинское образования в части изучения заболеваний системы крови, что в итоге приведет к повышению качества образования будущих участковых врачей в области диагностики заболеваний системы крови, онконастороженности, и, как следствие, это приведет к повышению качества медицинской помощи пациентам с ЗСК.

Джулакян У.Л.[1,2], Гармаева Т.Ц.[1,3], Менделеева Л.П.[1], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

О НЕОБХОДИМОСТИ АНАЛИЗА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ТРАЕКТОРИИ И КВАЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ПОРТРЕТА ВРАЧЕЙ-ГЕМАТОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ПОТРЕБНОСТЕЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Введение. Непрерывное медицинское образование по профилю «гематология» — приоритетное направление деятельности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При планировании потребности в образовательных программах, опираясь на методы социологии медицины — социологические опросы профессионального сообщества для получения оперативной информации методической поддержки научно-образовательной деятельности, — возникла необходимость в изучении и представлении описательных характеристик детализированной картины профессионального портрета врача-гематолога РФ.

Цель работы. Характеристика основных составляющих профессиональной деятельности врача-гематолога РФ с помощью анкетного опроса с учетом количественных пропорций их образовательной траектории и региональных различий.

Материалы и методы. Методом сбора информации послужили онлайн-версии заполненных респондентами анкет из 65 субъектов РФ. Критерием отбора явился сплошной отбор на добровольной основе. Все ответы были верифицированы и оценены экспертным путем.

Результаты и обсуждение. Среди исследуемой целевой популяции: врачи-гематологи — всего 568, все работающие в практическом здравоохранении, 64,8% относятся к молодому возрасту (до 44 лет), 84,7% женского пола. По рассмотрению образовательной траектории более 90% врачей-гематологов после высшего образования по специальности «лечебное дело», а при распределении респондентов по возрасту после прохождения дальнейшего обучения после специалитета определено, что среди лиц 18–44 лет по 50% прошли обучение по программам ординатуры или профессиональной переподготовки (ПП), а в стратах 45–59 и 60–74 — более 80% после ПП, что связано с особенностями обучения в прошлом столетии и становления специальности «гематология» и внедрением ординатуры как уровня образования. По региональному признаку приняли участие 26% жителей гг. Москва и СПб и 74% респонденты из других субъектов РФ. При анализе распределения наличия/отсутствия квалификационной категории с учетом стажа выявлены явные различия между регионами (таблица): в гг. Москва и СПб доля врачей без категории почти в 1,5 раза выше, чем в других субъектах РФ, а доля врачей с высшей категорией почти в 1,8 раза ниже, чем в других субъектах РФ. Следует отметить, что по стажу работ в данном анализе превалировали молодые специалисты со стажем 1–5 и 5–10 лет, где наличие категории было представлено единичными случаями.

Заключение. Полученные данные показывают, что профессиональное сообщество в целом «молодое» (64,8% молодого возраста), женского пола, траектория образования с учетом становления специальности и последовательности уровней образования. Один из результатов данного исследования — это выявление высокого числа высшей квалификационной категории среди врачей-гематологов субъектов РФ по сравнению с городами федерального значения, что, возможно, связано с особенностями аттестации. Для представления портрета врача-гематолога необходимо использование специализированных опросников и опросных шкал с репрезентативной выборкой числа респондентов.

Таблица. Долевое распределение врачей-гематологов, имеющих/не имеющих квалификационную категорию, в зависимости от региона РФ

Категория	Города федерального значения Москва и Санкт-Петербург		Другие субъекты РФ	
	Абс. число врачей-гематологов	%	Абс. число врачей-гематологов	%
Высшая	41	27,5	176	42,01
I	15	10	42	10,02
II	2	1,34	16	3,82
Отсутствует	91	61,16	185	44,15
Всего	149	26,23	419	73,77

Джулакян У.Л.[1,2], Бойко Н.В.[1], Гармаева Т.Ц.[1,3], Менделеева Л.П.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ ЗА 2020–2025 ГОДЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Введение. Совершенствование образовательной деятельности — неотъемлемая составляющая реализации глобальной стратегии развития и управления сетью трансплантационных центров в субъектах РФ. Неуклонный рост уровня заболеваемости гемобластозами в РФ (на 8,5% за последние 5 лет) и востребованности применения современных трансплантационных технологий в онкогематологии как высокотехнологичного этапа терапии пациентов с заболеваниями системы крови подразумевает оптимизацию качества разработанных образовательных программ и систематизацию информационных данных для планирования и мониторирования траектории профильных и смежных специалистов, прошедших обучение в Центре.

Цель работы. Долгосрочное планирование образовательной деятельности Центра на основании количественных и иных характеристик, касающихся актуализации образовательных программ и числа направленных/привлеченных и мотивированных к обучению специалистов из субъектов РФ.

Материалы и методы. Разработаны и созданы информационные реестры обучающихся в Центре, утвержденных программ дополнительного профессионального образования (ДПО) по специальностям «гематология», «трансфузиология» в части разделов, посвященных трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в том числе размещенных на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Структура обобщенной базы данных содержит ряд характеристик, идентификаторов, позволяющих оценивать актуальность программ и их версий, а также число обученных врачей в разрезе профиля специальности, уровня и типа медицинских организаций, источника финансирования, видов и этапов оказания медицинской помощи в субъектах РФ.

Методологически описаны общая часть базы данных и отдельные разделы в реферативном формате.

Результаты и обсуждение. Всего за 2020–2025 годы сотрудниками Центра были разработаны 28 образовательных программ ДПО, посвященных ТГСК, с трудоемкостью 36, 72, 144, 288, 432 и 576 зет (действующие в течение 5 лет) по основной специальности «гематология» для профильных и смежных специалистов как взрослой, так и детской сети, из них 20 — для очной формы обучения, 5 — очно-заочной, 3 — заочной. Всего были обучены 115 специалистов из 18 субъектов РФ и Республики Беларусь (табл.): максимальное число врачей было из Московского региона (16,5%), Иркутской области (12%), Республики Башкортостан, Саратовской и Самарской областей (по 10,4%), причем в части регионов были использованы командные методы обучения специалистов.

Заключение. По распределению общих и специфических характеристик медицинского персонала, обучающихся в Центре из субъектов РФ, возможно косвенно оценивать подготовленность междисциплинарных бригад территориальных медицинских организаций разного уровня и типа к планированию и освоению трансплантационных технологий в соответствии с имеющейся инфраструктурой в рамках реальной клинической практики.

Таблица. Всего были обучены 115 специалистов из 18 субъектов РФ и Республики Беларусь

Москва	18
Иркутск	14
Уфа	12
Саратов	12
Самара	11
Новосибирск	9
Владивосток	6
Киров	4
Ханты-Мансийск	4
Ярославль	4
Тула	4
Волгоград	4
Сургут	2
Красноярск	2
ДНР	2
Санкт-Петербург	1
Московская область	1
Мурманск	1
Нижний Новгород	1
Воронеж	1
Пенза	1
Республика Беларусь	1

Джулакян У.Л.[1,2], Бойко Н.В.[1], Гармаева Т.Ц.[1,3], Лазарева О.В.[1], Менделеева Л.П.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

О ВНЕДРЕНИИ МОДЕЛИ КООПЕРАТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ КОМАНД СПЕЦИАЛИСТОВ СОВРЕМЕННЫМ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» НОВЫХ РЕГИОНОВ РФ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

Введение. Одной из актуальных задач по оказанию профильной медицинской помощи в новых субъектах РФ является своевременная подготовка и обучение специалистов современным, в том числе высокотехнологичным, методам диагностики, лечения, реабилитации пациентов с заболеваниями системы крови, включая трансплантационные технологии. Внедрение апробированной модели кооперативного обучения междисциплинарной команды врачей-специалистов по адаптированным программам обучения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволит минимизировать сроки трансляции лучших практик под контролем кураторов Центра.

Цель работы. Оценить возможность комплексного применения модели группового обучения профильных и смежных специалистов новых регионов РФ по образовательным программам дополнительного профессионального образования (ДПО) по ТГСК.

Материалы и методы. После организационно-подготовительного этапа были получены запросы и приняты на обучение в запланированные даты специалисты федерального центра ДНР. Разработанные сотрудниками Центра и утвержденные образовательные программы ДПО по специальности «гематология» о ТГСК были адаптированы в соответствии с практическими заявками по выполняемым видам и объемам работ по каждому члену команды, состоящей из врачей-гематологов, врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей-трансфузиологов, врачей клинической лабораторной диагностики.

Результаты и обсуждение. В 4-м квартале 2025 года ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава осуществлена подготовка команды врачей-специалистов из 8 сотрудников медицинской организации федерального уровня ДНР в виде практико-ориентированного обучения в форме стажировки на рабочих местах. Названия, трудоемкость и количество обучающихся следующие: «Актуальные вопросы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: стажировка на рабочем месте», 144 академических часа, для врачей-гематологов — 2 человека; «Актуальные вопросы интенсивной терапии угрожающих состояний в гематологии: стажировка на рабочем месте», 72 академических часа, для врачей — анестезиологов-реаниматологов — 3 человека; «Актуальные вопросы трансфузиологического обеспечения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: стажировка на рабочем месте», 144 академических часа, для врачей-трансфузиологов — 2 человека; «Актуальные вопросы иммунофенотипирования: стажировка на рабочем месте», 36 академических часов, для врачей клинической лабораторной диагностики — 1 человек. За период обучения врачи-специалисты отметили эффективность совместного обучения в получении знаний, умений и навыков командной работы ввиду особой сложности ведения этой когорты пациентов.

Заключение. Опыт внедрения групповой модели обучения специалистов междисциплинарных команд, оказывающих профильную медицинскую помощь в новых субъектах РФ, позволит в сжатые сроки внедрять трансплантационные технологии.

Джумагазиева Д.С., Казакова А.Н., Зеркаленкова Е.А., Горонкова О.В., Райкина Е.В., Абасов Р.Х., Козеев В.А., Ольшанская Ю.В., Новичкова Г.А.

КРИТЕРИИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ТЕСТА С ДИЭПОКСИБУТАНОМ (ДЭБ-ТЕСТА) В ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ФАНКОНИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Анемия Фанкони (АФ) — редкое генетическое заболевание, в основе патогенеза — дефекты репарации ДНК, повышенная хромосомная нестабильность. Тест с диэпоксибутаном (ДЭБ-тест) является специфичным методом, позволяющим дифференцировать АФ от идиопатических форм апластических анемий. Однако ряд синдромов костномозговой недостаточности (КМН) также сопровождается хромосомной нестабильностью. В работе представлена оценка корреляции количества аберраций при ДЭБ-тесте с молекулярно-генетическим профилем пациентов с КМН, критерии положительного ДЭБ-теста.

Цель работы. Оценка корреляции количества хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови при стимуляции ДЭБ с молекулярно-генетическим профилем пациентов, определение критериев позитивности ДЭБ-теста.

Материалы и методы. ДЭБ-тест проводился по стандартной методике: 72-час. инкубация лимфоцитов периферической крови без ДЭБ и с ДЭБ в двух концентрациях, в каждом образце оценивали 50 метафаз, учитывая аберрации: хромосомные разрывы, кольцевые, три-, квадрирадиальные хромосомы, разрывы хроматид, дицентрики, ацентрические фрагменты. В исследование включены 64 пациента, у которых в культуре клеток, инкубированных с ДЭБ в концентрации 0,1 мг/мл, обнаружено 5 и более аберраций. Всем пациентам проведено одно из молекулярно-генетических исследований:

полногеномное секвенирование, таргетное NGS-секвенирование панели «Костномозговая недостаточность», «Клональность гемопоэза». По количеству аберраций пациенты были распределены на четыре группы: 1) ≥51 аберрации; 2) 21–50 аберраций; 3) 8–20 аберраций; 4) 5–7 аберраций. Проведена оценка корреляции между числом аберраций и молекулярно-генетическим диагнозом.

Результаты и обсуждение. Группу пациентов с числом аберраций ≥50 составили 26 пациентов: 24 — с АФ (92%), 1 — синдром КМН 3 (OMIM#617048, мутация в гене *DNAJC21*), 1 — синдром Ниймеген. Группу пациентов с числом от 20 до 49 аберраций составили 8 пациентов, 6 — с АФ (75%), 2 — носители 1 варианта в гене *FANCA*. Группу пациентов с числом аберраций 8–19 составили 22 пациента: 12 — с АФ (55%); 4 — с анемией Даймонда — Блекфена, 2 — Ниймеген-подобный синдром (OMIM#613078, мутация гена *RAD50*), 1 — с синдромом Ниймеген, 1 — с синдромом Кабуки 1-го типа (OMIM#147920, мутация в гене *KMT2D*), 1 — носитель 1 варианта в гене *FANCA*. У 1 пациента не обнаружено генетических вариантов, объясняющих заболевание на молекулярно-генетическом уровне, в метафазах был повышен уровень аберраций, но отсутствовали аберрации обменного типа. Группу пациентов с числом аберраций 5–7 составили 4 пациента, у которых диагноз АФ и других синдромов КМН на молекулярно-генетическом уровне не подтверждены (рис.).

Заключение. Количество аберраций ≥20 высоко коррелирует с диагнозом анемии Фанкони и служит критерием положительного ДЭБ-теста. Группа с 8–19 аберрациями характеризуется генетической гетерогенностью: 55% пациентов имеют АФ, остальные представлены другими синдромами КМН. Результаты в этом диапазоне считаются сомнительными, требуют повторного исследования ДЭБ-теста, обязательного молекулярно-генетического анализа. Наличие до 7 аберраций не ассоциируется с АФ или другими синдромами КМН и рассматривается как отрицательный результат ДЭБ-теста.

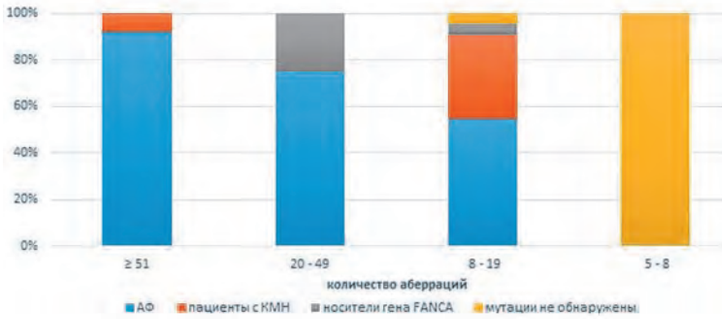


Рис. Распределение частоты аберраций в ДЭБ-тесте и результатов молекулярно-генетической диагностики

Доржиева Р.В.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Магомедова А.У.[1], Балаянц В.А.[1], Ковригина А.М.[1], Мангасарова Я.К.[1,2]

НИВОЛУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EBV-ПОЗИТИВНОЙ ДВКЛ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

Введение. EBV+ диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) встречается приблизительно в 10% всех случаев ДВКЛ. Для нее описаны 2 основных гистологических варианта — мономорфный и полиморфноклеточный. Последний встречается наиболее часто и характеризуется ходжкиноподобной морфологией и реактивным микроокружением, что обуславливает трудности в дифференциальной диагностике с классической лимфомой Ходжкина. На терапии R-CHOP у пациентов с EBV + ДВКЛ 3-летняя общая выживаемость остается невысокой, не превышая 70%. С целью улучшения результатов терапии первой линии необходим поиск новых стратегий в данной когорте пациентов. Одной из опций может служить комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек (иИКТ) с химиотерапией, что требует анализа эффективности и безопасности внедрения иИКТ в 1-ю линию терапии EBV + ДВКЛ.

Цель работы. Представить клинический случай успешного лечения EBV + ДВКЛ с использованием ниволумаба в фиксированной дозе 40 мг в первой линии терапии.

Материалы и методы. Пациент поступил в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с В-симптомами, генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией и анемией (Hb 81 г/л). В лабораторных анализах ЛДГ 3,7N. По данным гистологического исследования костного мозга предварительно установлен диагноз лимфомы Ходжкина, EBV$^+$, CD20$^±$, NS II типа. Учитывая тяжесть заболевания, по жизненным показаниям инициирована терапия по программе R-Nivo-BEACOPP-14. Однако при пересмотре морфологических препаратов лимфатического узла выявлен диффузный полиморфноклеточный инфильтрат опухолевых клеток с ходжкиноподобной морфологией на фоне реактивного микроокружения. На опухолевых клетках экспрессированы CD20$^+$, CD30$^+$, PAX5$^+$, Bob.1+; более 80% крупных опухолевых клеток EBER-позитивны, экспрессия PD-L1 обнаружена в 50–70% клеток опухолевого субстрата, Ki-67 80–90% (рис. 1, 2). Диагноз пересмотрен в пользу EBV + ДВКЛ, IVB стадия по Ann Arbor, с генерализованным поражением лимфатических узлов, селезенки, костного мозга. NCCN-IPI 5. CNS-IPI 4. С целью интенсификации лечения начата терапия по схеме Nivo-R-DA-EPOCH № 5. Суммарно проведено 6 курсов иммунохимиотерапии (ИХТ). Межкурсовые периоды осложнялись инфекционными осложнениями 2-й степени на фоне умеренной гематологической токсичности (лейкопения 2-й степени), иммуноопосредованных нежелательных явлений не было. Достигнута полная ремиссия (ПР) после 6 курсов ИХТ.

Результаты и обсуждение. Известно, что EBV + ДВКЛ характеризуется высокой экспрессией PD-L1, что создает биологические предпосылки для применения иИКТ. Продемонстрированы результаты использования иИКТ у 6 пациентов с рефрактерным течением EBV + ДВКЛ, ПР достигнута в 67% случаев. В нашем случае после 2-го и 4-го курса достигнут частичный ответ (Deauville 4). После 6 курсов — ПР, сохраняющаяся более 2 лет.

Заключение. В представленном клиническом случае включение иИКТ в 1-ю линию терапии показало достижение ПР заболевания при отсутствии тяжелых нежелательных реакций.

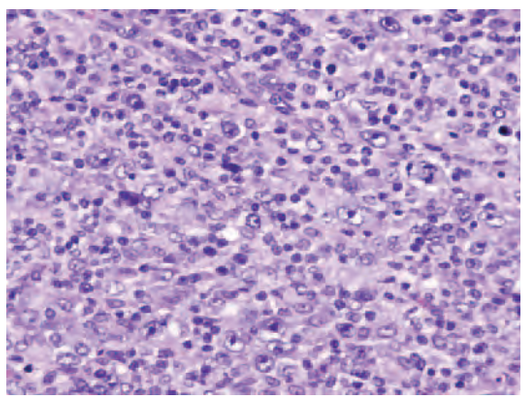


Рис. 1. Биоптат лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400. EBV + ДВКЛ, полиморфноклеточный вариант представлен крупными опухолевыми клетками на фоне реактивного микроокружения

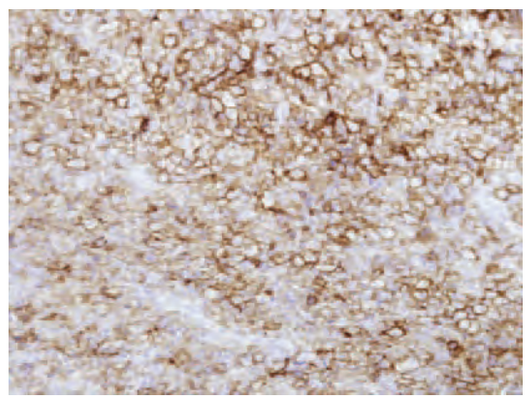


Рис. 2. Биоптат лимфатического узла. Реакция с применением антител к PD-L1. Увеличение ×200. Интенсивная мембранная реакция в 50–70% клеток опухолевого субстрата

Доржиева Р.В.[1], Кравцова А.А.[1], Ходжаев Г.Г.[1], Латышкевич О.А.[1], Ковригина А.М.[1], Мангасарова Я.К.[1,2]

БОЛЕЗНЬ КИКУЧИ – ФУДЖИМОТО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: 12-й КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ

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

Введение. Болезнь Кикучи — Фуджимото (БКФ) — редкий доброкачественный вариант некротизирующего лимфаденита. Заболевание чаще встречается у молодых женщин, однако во время беременности наблюдается крайне редко. Проявляется лихорадкой и болезненной лимфаденопатией, цитопенией, возможны гепатоспленомегалия и кожные высыпания. Диагноз основывается на гистологической и иммуногистохимической (ИГХ) картине биоптата лимфоузла с характерной пролиферацией гистиоцитов и обширными зонами некроза. В большинстве случаев БКФ завершается самостоятельным выздоровлением, однако описаны рецидивирующие и даже летальные формы. Данные о ведении беременных с БКФ и влиянии заболевания на исход беременности остаются крайне ограниченными.

Цель работы. Демонстрация клинического случая тяжелого течения БКФ у беременной.

Материалы и методы. Пациентка 26 лет, третья беременность 18 недель, поступила с длительной изнуряющей лихорадкой до 39 °С, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, выраженной интоксикацией и потерей в весе 5 кг за месяц. Лабораторно: панцитопения, ЛДГ 5N, ЩФ 10N, трансаминазы 6N, ферритин 20N, СРБ 20N. T-SPOT.TB-тест отрицательный. Посевы из стерильных и нестерильных локусов — без роста; серологические маркеры на вирусы, бруцеллез, сифилис, токсоплазмоз — отрицательные. КТ ОГК — без патологии. Скрининг на системные заболевания — отрицательный, интерлейкин-6 в норме. Гистологическое и ИГХ-исследования биоптата лимфоузла выявили обширные зоны эозинофильного некроза, рассеянные гистиоциты MPO+, часть с перстневидными ядрами и признаками кариорексиса. Паракортикальная зона расширена, с плазмоцитоидными дендритными клетками CD123+; среди мелких лимфоидных клеток преобладают CD8+, увеличено число активированных CD30+ лимфоцитов (рис. 1, 2). Таким образом, диагностирована БКФ, некротическая стадия, дебют на фоне беременности. Назначение преднизолона 1 мг/кг дало быстрый положительный клинико-лабораторный эффект. При снижении дозы до 0,5 мг/кг возник рецидив лихорадки и повышение воспалительных маркеров, купированных возвратом прежней дозы. Отмена глюкокортикостероидов (ГКС) начата через 3 недели, завершена за 12 недель. Беременность протекала без осложнений до 35-й недели, когда из-за преждевременной отслойки плаценты выполнено экстренное кесарево сечение. Родился здоровый мальчик (2700 г, Апгар 7/8). Ребенок развивается в соответствии с возрастом; срок наблюдения на данный момент 6 месяцев.

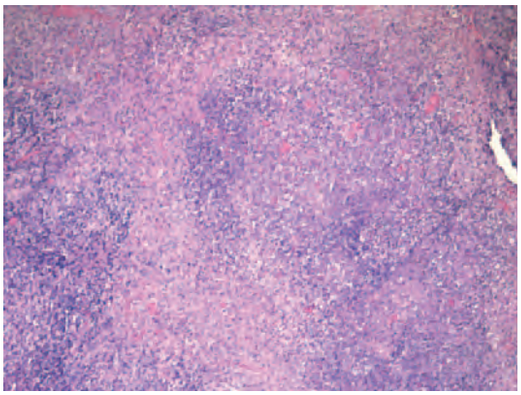


Рис. 1. БКФ. В ткани лимфатического узла отмечаются массивные зоны эозинофильного некроза. Увеличение ×50

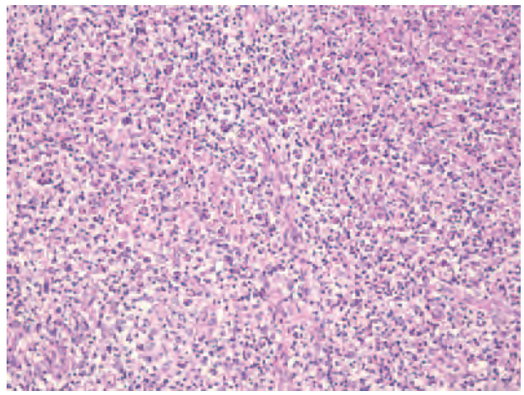


Рис. 2. Болезнь Кикучи — Фуджимото. Увеличение ×200. Окраска H&E. Скопления гистиоцитов с явлениями кариорексиса

Результаты и обсуждение. В литературе описано 11 случаев БКФ на фоне беременности. Этиология остается неясной. Наиболее вероятными считаются вирусные (EBV, CMV, HHV-6, парвовирус B19 и ВИЧ), а также аутоиммунные механизмы. Данные триггеры не были выявлены у пациентки, но считается, что гормональные и иммунные изменения, характерные для I–II триместра, могут инициировать БКФ или обострить существующий процесс. Клиническая картина неспецифична и требует тщательной дифференциальной диагностики.

Заключение. Таким образом, БКФ не является показанием к прерыванию беременности. При подтвержденном диагнозе в случае развития выраженных клинических проявлений эффективным и безопасным методом терапии остается назначение ГКС.

Дорофеева А.И.[1], Шипунова И.Н.[1], Лучкин А.В.[1,2], Абрамова А.В.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Михайлова Е.А.[1]

АКТИВАЦИЯ СПОСОБНОСТИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К ПОДДЕРЖАНИЮ КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

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

Введение. При апластической анемии (АА) аутоиммунная атака Т-лимфоцитов на гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) вызывает развитие аплазии костного мозга (КМ) и панцитопении. Функционирование ГСК в нише КМ регулируется мультипотентными мезенхимными стромальными клетками (ММСК). Известно, что свойства ММСК при АА изменены, однако роль этих изменений в патогенезе АА остается неясной.

Цель работы. Оценить способность ММСК больных АА к поддержанию кроветворных предшественников и выявить ее взаимосвязь с показателями анализа крови.

Материалы и методы. ММСК выделены из образцов КМ 23 больных АА в дебюте (20–63 года, медиана 28 лет, 15 м., 8 ж.), полученных при диагностической пункции, и 12 здоровых доноров аллогенных ГСК (14–52 года, медиана 30 лет, 7 м., 5 ж.), полученных при плановой эксфузии, после подписания каждым больным и донором информированного согласия. Учитывали результаты общего клинического и биохимического анализов крови больных, взятой в день пункции КМ. Способность к поддержанию поздних и ранних кроветворных предшественников оценивали после инкубации мононуклеаров КМ здорового донора на подслоях ММСК каждого больного или донора и подсчета частоты встречаемости клеток, образующих области булыжника, на 7-й и 28-й день (КООБ7 и КООБ28) соответственно. При сравнении частот КООБ7 и КООБ28 использовали медианы. Для оценки значимости различий использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Многофакторный анализ был проведен на языке Python с помощью пакетов NumPy, Pandas, Matplotlib, Scikit-learn

Результаты и обсуждение. Частота КООБ7 отражает частоту поздних кроветворных предшественников в КМ, а КООБ28 — ранних. Частота встречаемости КООБ28 оказалась достоверно выше на ММСК больных АА по сравнению с донорами и составила 1,64 и 0,72 соответственно. Частота встречаемости КООБ7 также была выше на ММСК больных АА, однако недостоверно (5,37 и 3,45 соответственно). То есть ММСК больных АА способны поддерживать в 2,3 раза больше ранних кроветворных предшественников по сравнению с ММСК доноров, что указывает на активацию клеток стромального микроокружения больных АА, направленную на стимуляцию кроветворения. Регрессионный анализ показал, что среди

показателей клинического и биохимического анализа крови больных наибольший положительный вклад в повышение способности к поддержанию КООБ28 вносит уровень ферритина, а наибольший отрицательный вклад — абсолютное число ретикулоцитов. Значит, увеличение уровня ферритина и снижение абсолютного числа ретикулоцитов в крови больных АА ассоциировано с активацией способности ММСК к поддержанию ранних кроветворных предшественников. Также было показано, что активация способности ММСК больных к поддержанию ранних кроветворных предшественников ассоциирована с лучшим поддержанием и более поздних кроветворных предшественников.

Заключение. При апластической анемии происходит активация способности ММСК к поддержанию наиболее ранних кроветворных предшественников в 2,3 раза. Она ассоциирована с повышением уровня ферритина и снижением абсолютного числа ретикулоцитов в крови больных и направлена на стимуляцию кроветворения при АА.

Дорофеева А.И.[1], Шипунова И.Н.[1], Вартикян А.А.[1], Абрамова А.В.[1], Лучкин А.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Мамонов В.Е.[1], Михайлова Е.А.[1]

СВОЙСТВА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

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

Введение. Остеонекроз (ОН) — это тяжелое заболевание опорно-двигательного аппарата, возникающее у 8% больных апластической анемией (АА). Остеонекроз эпифизов костей может вызывать деформацию суставной поверхности, что приводит к вторичным дегенеративным изменениям сустава, инвалидизации пациентов и может потребовать хирургического лечения. Костная ткань в организме человека образуется в результате пролиферации и дифференцировки мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК). Свойства ММСК у больных АА с ОН не изучены

Цель работы. Выделить и охарактеризовать ММСК из костного мозга (КМ) больных АА с ОН.

Материалы и методы. Характеристика групп больных и доноров, включенных в исследование, представлена в таблице. Образцы КМ больных получали при диагностической пункции и при плановом эндопротезировании тазобедренного сустава, которое выполняли по поводу асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), доноров — при эксфузии после подписания информированного согласия. У больных сАНГБКполучены образцы КМ из непораженных участков (ость подвздошной кости, грудина) и из пораженного участка (метафиз бедренной кости), в остальных группах — только из подвздошной кости. ММСК выделяли по стандартному протоколу и культивировали до 3-го пассажа. Анализировали пролиферативные свойства (суммарную клеточную продукцию и время удвоения популяции) и способность к ответу на индукторы дифференцировки. Интенсивность остеогенной и адипогенной дифференцировки определяли после инкубации ММСК в среде, содержащей соответствующие индукторы. Для этого проводили гистологическое окрашивание (ализариновым красным или OilRed O, соответственно), затем элюцию и спектрофотометрическое определение концентрации связавшегося красителя. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

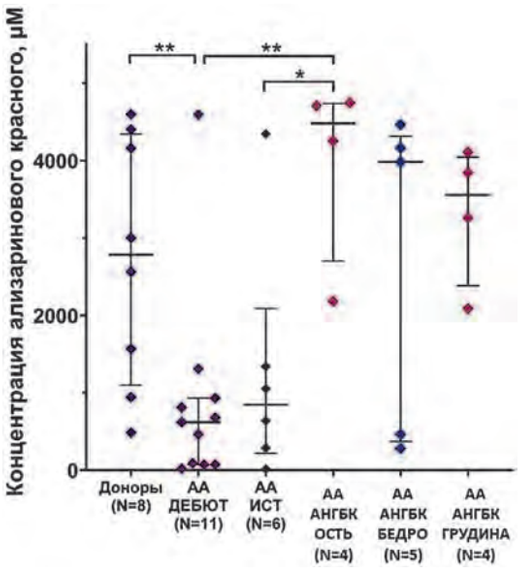


Рис. Интенсивность остеогенной дифференцировки ММСК больных АА с АНГБК, больных АА без АНГБК в дебюте и после ИСТ и здоровых доноров. Точками представлены значения индивидуальных образцов ММСК, линиями — медиана и интерквартильный размах. АА — апластическая анемия, АНГБК — асептический некроз головки бедренной кости, ИСТ — иммуносупрессивная терапия. *, ** — достоверные различия ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно)

Результаты и обсуждение. У больных с АНГБК получены и охарактеризованы ММСК из пораженного и хотя бы одного непораженного участка. Различий между группами больных и доноров по пролиферативным свойствам ММСК и способности к ответу на индукторы адипогенной дифференцировки выявлено не было. По степени выраженности остеогенной дифференцировки ММСК, выделенные из разных участков у больных с АНГБК, достоверно не отличались между собой (рис.). При этом интенсивность остеогенной дифференцировки ММСК больных с АНГБК была значимо выше, чем ММСК больных без АНГБК в дебюте и после проведения иммуносупрессивной терапии (концентрация ализаринового красного составила 3974 ± 607, 880 ± 392 и 1533 ± 725 μM соответственно). Это может быть связано с подавлением остеогенеза в организме больных с АНГБК и накоплением в КМ большего числа остеогенных предшественников, которые в культуре успешно дифференцируются. Необходимы дополнительные исследования для изучения данного явления

Заключение. У больных АА с АНГБК в пораженном участке сохраняются функциональные стромальные предшественники. Они характеризуются более выраженным ответом на индукторы остеогенной дифференцировки в культуре, что может указывать на подавление остеогенеза в организме больных

Таблица. Характеристика групп больных АА и доноров, включенных в исследование. АА — апластическая анемия, ОН — остеонекроз, ИСТ — иммуносупрессивная терапия

	Доноры	АА без ОН в дебюте	АА без ОН, получавшие ИСТ	АА с ОН, получавшие ИСТ
количество, n	8	11	6	5
пол (м/ж)	0/8	0/11	0/6	0/5
возраст, диапазон (медиана)	23-53 (27,5)	18-39 (26)	19-59 (20,5)	20-59 (32)

Дорохина Е.И.[1], Моисеева Т.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Шуплецова И.А.[1], Смирнова С.Ю.[1], Гармаш А.С.[1], Аль-Ради Л.С.[1], Кохно А.В.[1,2]

ОЦЕНКА РАННЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЭТ- И МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ НИВОЛУМАБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

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

Введение. Терапия ингибиторами ИКТ особенно эффективна при классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) вследствие экспрессии PD-L1 и PD-1 клетками опухоли и микроокружения. При IV ст. заболевания показано значимое снижение БСВ и уменьшение частоты достижения полного метаболического ответа (ПМО) по результатам ПЭТ-2 исследования на индукционной программе BEACOPP-14 по данным НМИЦ гематологии. Влияние включения ниволумаба на скорость достижения полного ответа в сравнении со стандартной терапией первой линии не изучено. Понимание корреляции достижения ПМО и патоморфологического ответа (ПатоМО) важно для будущей стратегии терапии первой линии.

Цель работы. Оценить скорость достижения раннего полного ответа после двух курсов BEACOPP-14 в сравнении с ниво-BEACOPP-14 у больных с IV ст. заболевания.

Материалы и методы. С 07.2025 года 6 пациентам (>18 лет) неблагоприятной прогностической группы с IV ст. кЛХ, IPS — 2–5, проведено 6 курсов BEACOPP-14 с включением ниволумаба 40 мг, из них троим ниволумаб вводился с первого по шестой курс и троим — с 3–6 курс. После 2-го курса всем больным выполнено промежуточное ПЭТ-исследование, а также повторная биопсия первично пораженного конгломерата лимфоузлов (ЛУ), по биоптату которого был верифицирован диагноз исходно, кроме одной больной, которой исходный ЛУ был удален полностью, ей выполнена биопсия соседнего ЛУ. Все повторные биопсии выполняли после письменного информированного согласия. Эффективность терапии оценивали по результатам ПЭТ после 6 курсов согласно критериям LYRIC.

Результаты и обсуждение. У2/3 больных после 2к BEACOPP-14 достигнут ПМО 2–3 балла по DS, у 1/3 частичный — 4 балла по DS. При патоморфологическом исследовании (ПатоМИ) всех биоптатов ЛУ после 2 курсов сохраняется опухолевое поражение, не достигнута элиминация опухоли по данным повторной биопсии ЛУ при его метаболической активности 2–3 балла по DS. У 2/3 больных после 2к ниво-BEACOPP-14 достигнут ПМО 2–3 балла по DS. У 1/3 частичный ответ — 4 балла по DS. При ПатоМИ опухолевое поражение определяется в двух из трех ЛУ при ПМО по узлу 2–3 балла по DS. У одной пациентки достигнута элиминация опухоли по биоптату соседнего с исходно пораженным ЛУ. У всех 6 больных после завершения шести курсов терапии зарегистрирован ПМО. В единственной недавней работе GHSG при анализе повторных биопсий, взятых через 3–15 дней после начала терапии первой линии по протоколу ниво-AVD у больных с ранними стадиями кЛХ, продемонстрирован быстрый ответ и элиминация опухоли в 9 из 14 случаев. В нашей когорте больных с IV стадией показано отсутствие элиминации опухоли при повторной биопсии ПЭТ-негативных ЛУ после 2 курсов как при стандартной химиотерапии, так и при ее комбинации с ниволумабом.

Заключение. Таким образом, достижение промежуточного ПМО не коррелирует с достижением полного ПатоМО при лечении по программе BEACOPP-14 с и без включения ниволумаба у больных с IV стадией кЛХ. Требуются исследования на больших когортах больных для решения вопроса о роли ИКТ в скорости достижения ремиссии и возможности деэскалации лечения в этой группе пациентов.

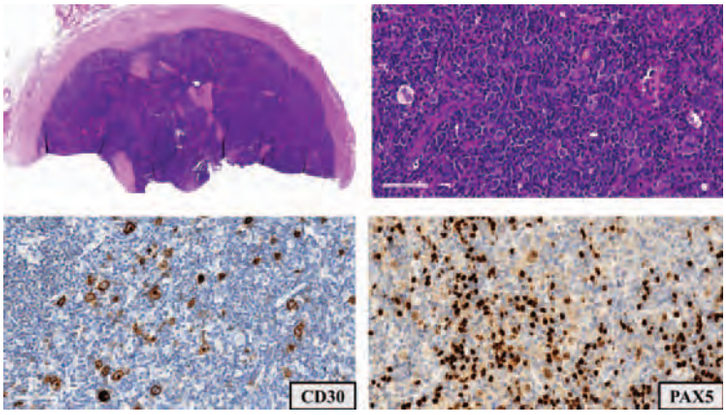


Рис. 1. Патоморфологическое исследование лимфоузла пациента 1 в дебюте заболевания до химиотерапии: кЛХ, нодулярный склероз

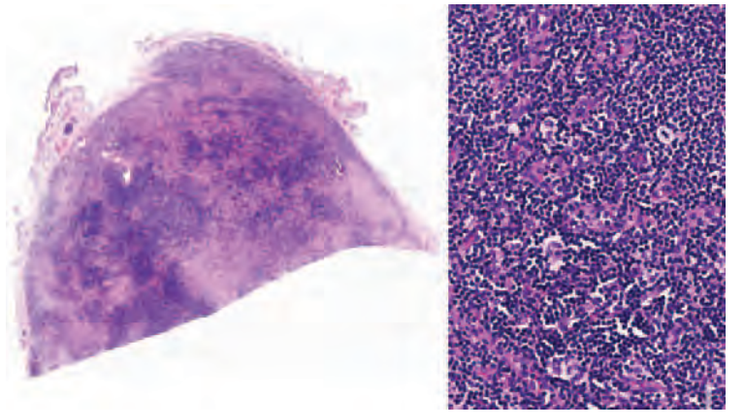


Рис. 2. Гистологическое исследование лимфоузла пациента 1 после 2 курсов ниво-BEACOPP-14 (иммунохимиотерапия): субстрат кЛХ

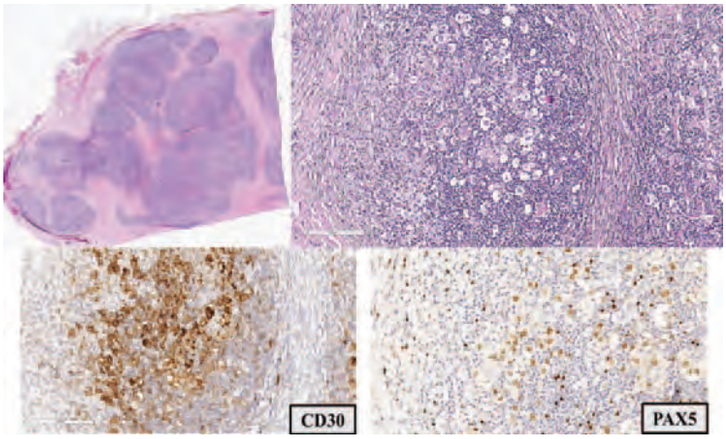


Рис. 3. Патоморфологическое исследование лимфоузла пациента 2 в дебюте заболевания до химиотерапии: кЛХ, нодулярный склероз

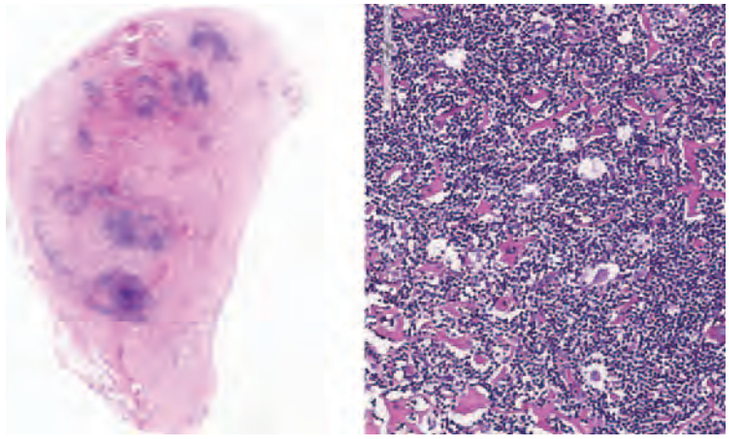


Рис. 4. Гистологическое исследование лимфоузла пациента 2 после 2 курсов BEACOPP-14 (стандартная химиотерапия): субстрат кЛХ

Дорохина Е.И.[1], Моисеева Т.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Шуплецова И.А.[1], Бабаева Ф.Э.[1], Аль-Ради Л.С.[1], Кохно А.В.[1,2]

ПРИМЕНЕНИЕ НИВОЛУМАБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

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

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое индолентное заболевание, характеризующееся морфоиммуногистохимической гетерогенностью. По данным НМИЦ гематологии, больные с иммуногистохимическим паттерном THRLBCL-like (напоминающих В-крупноклеточную лимфому богатую Т-лимфоцитами), составляющим >50% от площади среза, встречаются крайне редко (1:5 000 000 населения в год), при этом течение заболевания характеризуется неблагоприятным прогнозом — полный ответ на терапию 1-й линии не превышает 37%, 5-летняя ОВ и БСВ составляет 70 и 30% соответственно, а частота ранних рецидивов достигает 60%. В НМИЦ гематологии продемонстрировано увеличение экспрессии PD-L1 клетками опухоли и микроокружения при THRLBCL-like паттерне, что обосновывает применение ниволумаба в первой линии терапии для увеличения эффективности и предупреждения ранних рецидивов.

Цель работы. Оценка эффективности R-BEACOPP-14 в комбинации с ниволумабом при лечении больных НЛХЛП с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. В 2022–2025 гг. в НМИЦ гематологии 11 больным НЛХЛП с ИГХ-паттерном THRLBCL-like >50% в опухолевом субстрате проведено лечение R-BEACOPP-14 с ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг: м/ж — 9/2, возраст 33–57 (42) лет, IPS — 2–5, IV ст. — 11/11 (100%), поражение костей — 8/11 (73%), печени — 6/11 (55%), костного мозга — 9/11 (82%), bulky — 9/11 (82%). Предварительно всем пациентам выполнено иммуногистохимическое исследование с PD-L1.

Результаты и обсуждение. Восемь курсов ниво-R-BEACOPP-14 и поддерживающая терапия ниволумабом 40 мг в течение 6 месяцев проведены 6 больным, у всех достигнута полная ремиссия; 6 курсов без поддерживающей терапии — двум больным в связи с достижением раннего полного ответа после 2-го и 4-го курсов; 2 — продолжают лечение, у них достигнут полный ответ после 2 курсов; один пациент поступил в крайне тяжелом состоянии, с почечной и печеночной недостаточностью, циррозом печени, погиб после 2 курсов от инфекционно-токсического шока. В настоящее время у 8 больных, завершивших лечение, сохраняется полный ответ при сроке наблюдения от 6–36 (23) месяцев, рецидивов не было. Из отдаленных иммуноопосредованных последствий — сахарный диабет 1-го типа у одного, полиартрит — у двух пациентов.

Заключение. Комбинация стандартной химиотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек в первой линии при лечении больных НЛХЛП самой неблагоприятной прогностической группы позволяет достичь длительных полных ремиссий, избежать ранних рецидивов и высокодозной химиотерапии второй линии, сохранить резервы кроветворения, учитывая рецидивирующий характер течения заболевания. Необходимо дальнейшее наблюдение на большей группе больных.

Дорохов Н.А., Суворова А.В., Скударнов Е.В., Малюга О.М.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА КРОВИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЖАЛОБАМИ НА КРОВОТОЧИВОСТЬ

ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России

Введение. Жалобы на кровоточивость у детей довольно распространены и вызывают беспокойство у детей, и их родителей. Специалистам в этой проблеме важно понять причины кровоточивости и возможное влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на проявления кровоточивости. В литературе имеются единичные работы о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза у детей с НДСТ.

Цель работы. Определить влияние НДСТ на систему гемостаза и уровня гомоцистеина крови у детей с повышенной кровоточивостью.

Материалы и методы. В исследование включено 210 детей, обратившихся на прием к гематологу, с жалобами на повышенную кровоточивость. Сформировано 2 группы: группа I — 58 детей с клиническими проявлениями НДСТ; группа II (контрольная) — 152 ребенка без клинических признаков НДСТ. Исследовали параметры гемостаза: АПТВ, активность vWF, агрегацию тромбоцитов с адреналином, коллагеном, АДФ, ристомицином, уровень гомоцистеина крови.

Результаты и обсуждение. Группа детей в возрасте от 7 до 17 лет была статистически значимо более многочисленна. Соответственно количество мальчиков и отдельно количество девочек в возрастных группах от 1 до 3 и от 4 до 6 лет статистически значимо были менее многочисленны, чем в возрастной группе от 7 до 17 лет. Установлено, что в структуре геморрагического синдрома преобладали носовые кровотечения, экхимозы, дисменорея. геморрагический синдром у детей с НДСТ встречался значимо чаще, чем у детей без НДСТ. Снижение агрегации, индуцированной АДФ и адреналином, более характерно для детей с НДСТ. Повышение гомоцистеина отмечено в 46% в обеих группах исследуемых. При анализе корреляционных связей между показателями гемостаза и значениями гомоцистеина установлена сильная прямая связь между уровнем гомоцистеина и активностью vWF у детей с НДСТ (r = 0,55; p < 0,05). У детей без НДСТ связь между активностью vWF и уровнем гомоцистеина была слабая прямая (r = 0,11; p < 0,05). Это может свидетельствовать о большем влиянии на эндотелий уровня гомоцистеина, так как повышение активности vWF является признаком повреждения эндотелия, что оказалось более выраженным у детей с НДСТ.

Заключение. Жалобы на кровоточивость предъявляют дети преимущественно в возрасте от 7 до 17 лет, у детей в возрастных группах от 1 до 6 лет наиболее часто жалобы на кровоточивость имеют мальчики. Наибольшее распространение у детей имеет микроциркуляторный тип кровоточивости. При анализе показателей гемостаза было отмечено, снижение агрегационной функции тромбоцитов, чаще у детей с НДСТ, чем у детей контрольной группы. Была обнаружена гипергомоцистеинемия (ГГЦ) у половины пациентов исследуемых групп, у детей с НДСТ ГГЦ имела прямую, сильную взаимосвязь с уровнем активности vWF. Таким образом наличие НДСТ у детей с нарушением в системе гемостаза может влиять на клинику кровоточивости, что должно быть учтено при прогнозе тяжести геморрагического синдрома у детей с патологией гемостаза. Гипергомоцистеинемия как фактор, влияющий на кровоточивость, должен быть дополнительно исследован и учтен при коррекции состояния больного.

Дрокова Д.Г.[1], Рыбкина Е.Б.[1], Арангаев Э.С.[1], Лавришинец К.А.[1], Захарько Е.И.[1], Двирнык В.Н.[1], Семенова А.А.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Троицкая В.В.[1,2]

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКИХ СЛУЧАЕВ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА СО СЛАБОЙ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ CD3

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

Введение. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с PML::RARA — вариант острого миелоидного лейкоза с наличием аномальных промиелоцитов (АП) и t(15;17). Гипергранулярные промиелоциты CD34⁻ и HLA-DR-, с высоким боковым и прямым рассеянием, CD13, CD33 и CD117-положительны, часто CD64⁺. CD56 экспрессируется в 10% случаев. Экспрессия других лимфоидных маркеров, например CD5, CD7, CD19, cy/sCD22 и cyCD79a, редка. Микрогранулярные бласты часто CD2⁺CD34⁺. Экспрессия CD2 при ОПЛ связана с внутренней тандемной дупликацией (ITD) FLT3. В ряде случаев в клетках ОПЛ может наблюдаться цитоплазматическая экспрессия CD3 (cyCD3) (Zeba N Singh et al., 2018). Клиническое значение этой аберрации неизвестно из-за крайне ограниченных данных.

Цель работы. Представить случаи аберрантной экспрессии cyCD3 в АП при ОПЛ.

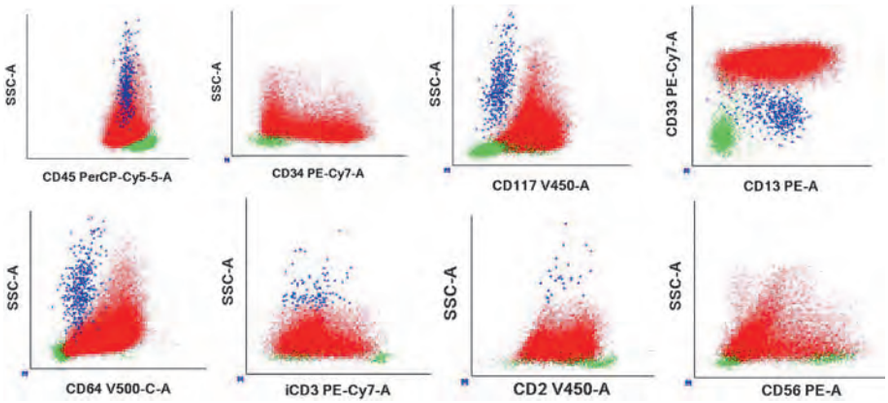


Рис. 1

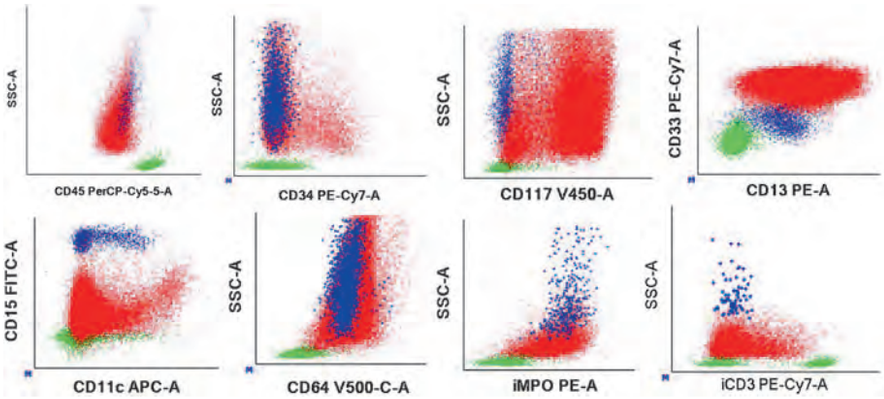


Рис. 2

Материалы и методы. С 2015 года проанализировано 132 пациента с ОПЛ. Выявлено два клинических случая с необычным иммунофенотипом (ИФТ) ОПЛ с t(15;17) cyCD3⁺. ИФТ-диагностика проводилась на 10-цветном проточном цитометре FACS Canto в 2024–2025 гг.

Результаты и обсуждение. I — пациентка 49 лет с ОПЛ, группа высокого риска (лейкоциты 70,3×10⁹/л). Химерный транскрипт PML/RARA тип bcr3 на уровне 18%. ИФТ диагностика бластной популяции выявила экспрессию ранних и миелоидных антигенов с частичной экспрессией CD2, CD56, cyCD3 (рис. 1). II — пациентка 35 лет с ОПЛ, группа низкого риска. Уровень PML/RARA тип bcr3 — 9,6%. При ИФТ выявлены АП с характерным фенотипом, часть клеток cyCD3+ (рис. 2). Перекрестная экспрессия антигенов в лейкозных бластах — следствие трансформации клетки с Т-миелоидным потенциалом либо переориентации T/NK-линии в сторону миелоидной или наоборот. Клетка-предшественница, в которой произошла t(15;17), будет передавать потомству любую соматическую перестройку. Следовательно, клональные перестройки иммуноглобулина и/или Т-клеточного рецептора являются генетическими отпечатками, указывающими на раннюю лимфоидную специализацию и экспрессию лимфоидных антигенов в дальнейшем. Диагностика острого лейкоза с экспрессией Т-клеточных и миелоидных антигенов может указывать на смешанный фенотип (MPAL). По данным ВОЗ, для диагностики Т-линии при MPAL уровень экспрессии самых ярких cyCD3-позитивных бластов сопоставим с нормальными Т-клетками в образце. В обоих случаях, описанных выше, экспрессия cyCD3 более слабая, чем у контрольных Т-клеток (рис. 1 и 2), что не соответствует критериям ВОЗ для MPAL. При выявлении экспрессии антигенов лимфоидной дифференцировки в АП ИФТ-данные необходимо трактовать с осторожностью, ориентируясь на внутренние позитивные/негативные контроли (остаточные нормальные популяции клеток в образце) для предотвращения ложнопозитивных результатов.

Заключение. Уникальные патологические особенности опухолевых клеток двух пациентов, представленные здесь, дополняют наше понимание о пластичности стволовых клеток, проясняют иммунофенотипические характеристики аномальных промиелоцитов при t(15;17). Данные случаи подчеркивают важность интеграции нескольких методов лабораторного исследования для классификации заболевания и тщательного рассмотрения биологии гемобластоза до начала химиотерапии.

Дубинина А.В., Мельникова М.В., Данилина Т.П., Путий З.Е., Рехтина И.Г., Ковригина А.М.

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ ОТЛОЖЕНИЙ AL-АМИЛОИДА В РАЗЛИЧНЫХ ЛОКУСАХ У ПАЦИЕНТОВ С AL-АМИЛОИДОЗОМ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С AL-АМИЛОИДОЗОМ, В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ЗА ПЕРИОД С 2018 ПО 2025 ГОД

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. AL-амилоидоз (AL-A) — плазмоклеточная неоплазия с продукцией моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов, которые в составе амилоида откладываются в различных органах, вызывая их дисфункцию. Своевременное выявление отложений амилоида крайне важно для начала специфической терапии. При этом известно, что скрининговые аспираты и скрининговые (с последующим механическим «раздавливанием») биоптаты подкожной жировой клетчатки непригодны для типирования амилоида методом иммуногистохимического исследования с FITC-мечеными антителами.

Цель работы. Определить частоту диагностики отложений AL-амилоида в различных локусах у пациентов с системным AL-A и множественной миеломой, протекающей с сопутствующим AL-A.

Материалы и методы. Проанализирован гистологический материал 125 пациентов, проходивших лечение в НМИЦ гематологии с диагнозами системного AL-A и множественной миеломы, протекающей с AL-A с 2018 по 2025 год. Для верификации отложений AL-амилоида проводилось гистохимическое исследование с окраской Congo red на материале биопсий различных локализаций с последующим типированием амилоида FITC-меченными антителами. Каждому из пациентов были выполнены биопсии от одного до пяти локусов, среди них: трепанобиоптат костного мозга, слизистая оболочка

12-перстной кишки/желудка, малая слюнная железа, кожа с гиподермой, слизистая оболочка толстой/прямой кишки, слизистая оболочка десны, другие пораженные органы (почки, печень, легкое, щитовидная железа и др.). Исследование костного мозга на материале трепанобиоптата выполнено всем пациентам, при исследовании оценивалось наличие отложений в строме, сосудах и периосте. Количество локусов, взятых на исследование от каждого пациента составляло от одного до пяти: 5 локусов — 2 пац.; 4 локуса — 15 пац.; 3 локуса — 29 пац.; 2 локуса — 47 пац.; 1 локус — 32 пац. Некоторым пациентам проводились повторные биопсии тех или иных локализаций.

Результаты и обсуждение. Всего 125 пациентам было выполнено 323 биопсий различных локализаций, при гистохимическом исследовании с окраской Congo red отложения амилоида были обнаружены в 188 биоптатах (58,2%). Результаты распространенности отложений амилоида по локализациям указаны в таблице. Среди самых информативных локализаций следует отметить трепанобиоптат костного мозга (62,5%), слизистую оболочку 12-перстной кишки/желудка (85,5%), малую слюнную железу (92%). На первом месте по информативности оказалась малая слюнная железа, хотя ее исследовали только у 13 пациентов (12/13 — 92%). При исследовании кожи с гиподермой отложения AL-амилоида были выявлены только в трети случаев (32%).

Заключение. Для верификации отложений AL-амилоида, как правило, достаточно материала трех локусов (86%). Самыми информативными локализациями для определения отложений AL-амилоида, по полученным нами данным, явились трепанобиоптат костного мозга, слизистая оболочка 12-перстной кишки/желудка и малая слюнная железа.

Таблица. Частота выявления отложений AL-амилоида при исследовании биопсий различных локализаций

Локализация	Трепанобиоптат костного мозга	Слизистая оболочка 12-перстной кишки/желудка	Малая слюнная железа	Слизистая оболочка толстой/прямой кишки	Слизистая оболочка десны	Кожа с гиподермой	Другие локализации (почки, печень, легкое и др.)
Кол-во биопсий	152	69	13	21	3	22	54
AL-A+	95 (62,5%)	59 (85,5%)	12 (92%)	7 (33%)	2 (66%)	7 (32%)	15 (27,7%)
AL-A-	57 (37,5%)	10 (14,5%)	1 (8%)	14 (67%)	1 (34%)	15 (68%)	39 (72,3%)

Дубинкин И.В., Калмыкова О.С., Демидова Е.С., Рукавишникова Е.Е., Сенин С.С.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДБОР СОВМЕСТИМЫХ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ РЕЦИПИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ТЕРАПИЮ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ АНТИ-CD38

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эффективная таргетная иммунотерапия лимфопролиферативных заболеваний анти-CD38 моноклональными антителами (МКАТ) индуцирует в отношении опухолевых клеток ряд эффекторных иммунологических механизмов: CDC, ADCC, ADCP, оказывая при этом и дополнительный иммуномодулирующий эффект. Вместе с тем CD38 экспрессируется на поверхности эритроцитов в норме, что приводит к взаимодействию терапевтических анти-CD38 в плазме реципиента с эритроцитами всех доноров и затрудняет подбор иммунологически совместимых пар «донор — реципиент» при трансфузиях.

Цель работы. Сравнить эффективность и точность подбора совместимых эритроцитов при терапии реципиента даратумумабом различными методами.

Материалы и методы. В работе использовали образцы плазмы (сыворотки) гематологических пациентов клиник ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, получавших таргетную терапию лейкозов анти-CD38 МКАТ (даратумумаб). Пробы на совместимость проводили в гелевых карточках, предназначенных для выявления антиэритроцитарных антител (Bio-Rad, Grifols, Dia Pro). Сравнивали три метода нейтрализации панагглютинации, вызванной даратумумабом: 1) обработка эритроцитов доноров дитиотрейтолом (ДТТ, Sigma); 2) обработка эритроцитов доноров блокирующими Fab фрагментами анти-CD38 (DaraEx plus imusyn); 3) обработка плазмы реципиента рекомбинантным CD38 (Grifols sCD38) в соответствии с рекомендациями и инструкциями.

Результаты и обсуждение. Предварительное (до терапии анти-CD38) типирование эритроцитов пациента по широкому фенотипу и выявление антиэритроцитарных аллоантител может быть полезным, но не является альтернативой выполнения пробы на совместимость *in situ*. Все три методических подхода позволили подобрать совместимые эритроциты при наличии у реципиентов с терапией даратумумабом антиэритроцитарных аллоантител анти-Jka, анти-Fya, анти-M. Вместе с тем применение ДТТ для обработки эритроцитов инактивирует ряд клинически значимых аллоантигенов эритроцитов, требует квалифицированного персонала и внутреннего контроля эффективности обработки, что ограничивает его клиническое применение. Предварительная обработка эритроцитов доноров Fab фрагментами анти-CD38, блокирующими антиген CD38, эффективна, не разрушает клинически значимые аллоантигены, но требует дополнительных манипуляций и времени. Препарат рекомбинантного антигена sCD38, блокирующий активность анти-CD38 (даратумумаб) при добавлении в плазму реципиента в реакционной камере гелевых карточек, оказался наиболее удобным вариантом, не разрушающим другие клинически значимые аллоантигены эритроцитов, не влияющим на титры аллоантител и с минимальными модификациями в методе совмещения эритроцитов в гелевых карточках ID LISS/Coombs AHG (рис.).

Заключение. Нейтрализация терапевтических антител к CD38 в сыворотке (плазме) реципиента растворимым sCD38, а также применение анти-CD38 блокирующего реагента являются предпочтительными вариантами валидированного подбора совместимых эритроцитов при терапии даратумумабом.

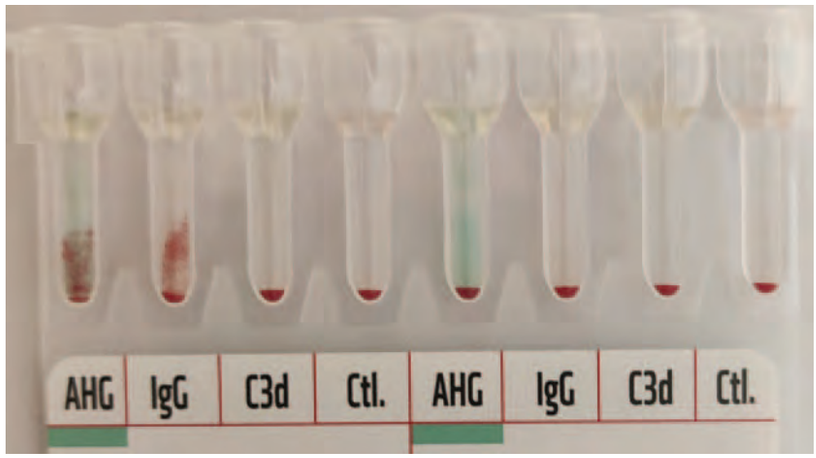


Рис. Реакция агглютинации плазмы реципиента Т., получавшего терапию даратумумабом, с совместимыми эритроцитами донора. Левая часть карточки (4 колонки) — без обработок, правая часть карточки (4 колонки) — при добавлении в плазму реципиента 2 мкл sCD38

Дубова О.Е., Васильева В.А., Рисинская Н.В., Дубняк Д.С., Никулина Е.Е., Юшкова А.А., Никифорова К.А., Капранов Н.М., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А., Судариков А.Б.

ОЦЕНКА РИСКА РЕЦИДИВА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК НА ОСНОВЕ УРОВНЯ ДОНОРСКОГО ХИМЕРИЗМА В СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК ПЛАЗМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) присутствует в плазме крови и происходит из различных клеток вследствие некроза, апоптоза или активной секреции. У пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) ДНК реципиентского происхождения должна сохраняться в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) даже при полном донорском химеризме. При этом увеличение доли реципиентской сцДНК у пациентов с острыми лейкозами может быть связано с развитием рецидива. Мы провели исследование по оценке химеризма в сцДНК у пациентов после алло-ТГСК и предположили, что эмпирически определенные пороговые значения могут стратифицировать пациентов на группы высокого, промежуточного и низкого риска в отношении рецидива основного заболевания. Поскольку на долю реципиента в сцДНК могут влиять неопухолевые процессы (повреждение тканей при воспалении, инфекциях или реакции трансплантат против хозяина), что потенциально затрудняет интерпретацию результатов, мы сопоставили показатели химеризма в сцДНК с минимальной остаточной болезнью (МОБ), определенной высокочувствительной проточной цитометрией (чувствительность 0,01%). Это позволило оценить степень согласованности между двумя методами и определить, в какой мере химеризм в сцДНК может отражать статус заболевания.

Цель работы. Оценить взаимосвязь между химеризмом донора в плазменной сцДНК и МОБ, определенной методом проточной цитометрии в КМ, в совпадающие временные точки.

Материалы и методы. Образцы ДНК были выделены из ПК, КМ и плазмы 62 пациентов с острыми лейкозами (22 — ОЛЛ, 40 — ОМЛ), которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с 07.07.2023 по 26.07.2024. Геномная ДНК выделялась модифицированным методом солевой экстракции, сцДНК — набором CF Extra 50 (Raissol, Россия). Пункция КМ проводилась одновременно со взятием крови. STR-профили определялись с использованием набора COrDIS Plus (Гордиц, Россия), анализ химеризма проводили в программе GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США). МОБ в КМ оценивали методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение. Была создана модель стратификации пациентов в соответствии с таблицей. Согласованность между статусом МОБ (ИФТ) и категориями химеризма в сцДНК оценивали с использованием взвешенного коэффициента каппа Коэна. Выявлено слабое, но статистически значимое согласие ($к_w$ = 0,336; p < 0,001). Наибольшие расхождения наблюдались у МОБ-негативных случаев, классифицированных как промежуточный риск (41) или высокий риск (8) и которые можно рассматривать как ложноположительные. Все МОБ+ случаи соответствовали высокому (4) или промежуточному (4) риску. В 50% случаев (57 из 114) МОБ- негативный статус совпадал с благоприятной категорией риска по сцДНК.

Заключение. Эмпирически определенные пороговые значения сцДНК (70 и 50%) позволили построить предварительную модель стратификации риска. Но на текущем этапе эти пороги обладают недостаточной специфичностью и не могут быть рекомендованы для клинического применения. Требуется дальнейшее уточнение модели, включая статистическую оптимизацию порогов и валидацию на более крупных независимых когортах.

Таблица. Стратификации пациентов

Категория риска	Доля донора в сцДНК плазмы после алло-ТГСК
Благоприятный	100–70%
Промежуточный	70–51%
Неблагоприятный	<50%

**Пороговые значения доли донора в* сцДНК *(70% и 50%) были выбраны эмпирически на основе распределения показателей в нашей когорте. Эти пороги являются предварительными и требуют валидации на независимых выборках.*

Епифанова Н.Ю., Горбунова Т.В., Барабанова М.Р., Козакевич Д.Р., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Керимов П.А.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГРИБКОВОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ *RHIZOMUCOR* spp., У ПАЦИЕНТКИ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. В последние годы отмечается стабилизация частоты инфекций, вызванных грибами рода *Candida,* и увеличение частоты инвазивных грибковых инфекций (ИГИ), вызванных мицелиальными грибами. Аспергиллез легких занимает второе по частоте место среди инвазивных грибковых инфекций у онкологических больных. Вместе с тем все более важную роль в развитии инвазивных грибковых инфекций играют и другие возбудители — например, *Rhizomucor* spp.

Цель работы. Представить результаты комбинированной терапии грибковой пневмонии, вызванной *Rhizomucor* spp., у пациентки с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы. Пациентка 15 лет с впервые установленным диагнозом В-линейный острый лимфобластный лейкоз, группа высокого риска, получала терапию по протоколу ALL-IC BFM 2009. На фоне проводимого лечения МОБ-негативная ремиссия была достигнута к 33-му дню. При подозрении на грибковую инфекцию проводились компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) с культуральным исследованием, гемокультивирование, исследование антигена *ASPERGILLUS* (галактоманнан) сыворотки крови и БАЛ, ПЦР для выявления вирусов, молекулярно-генетическое исследование (МГИ) инвазивных микозов жидкости БАЛ.

Результаты и обсуждение. В ходе программного лечения на фоне аплазии костного мозга развилась фебрильная нейтропения. Проводимые микробиологические исследования не выявили роста патогенной бактериальной флоры. С подозрением на грибковую инфекцию выполнена КТ ОГК, БАЛ и ПЦР крови (результаты отрицательные). Состояние пациентки с отрицательной динамикой, при повторной КТ ОГК выявлено полостное образования в правом легком. В обоих легких появились множественные участки уплотнения, окруженные легочной тканью с пониженной воздушностью, по типу «матового стекла». К проводимой терапии добавлен анидулафунгин 3 мг/кг/сут. в/в нагрузочная доза, 1,5 мг/кг/сут. в/в, продолжен липосомальный амфотерицин В (Л-Амфо-В) и меропенем. При контрольной КТ ОГК — положительная динамика. Продолжена противогрибковая терапия. Антибактериальная терапия редуцирована. На фоне продолженной терапии через 3 недели — отрицательная динамика, потребовавшая перевода пациентки в ОРИТ и проведения ИВЛ. Повторный БАЛ с МГИ позволил выявить *Rhizomucor* spp. На данном этапе проведение оперативного вмешательства было невозможно в связи с сохраняющейся аплазией костного мозга. Продолжена консервативная антифунгальная терапия Л-Амфо-В и изавуконазол. На 249 сут. от первых признаков пневмонии и 159 сут. от начала комбинированной противогрибковой терапии изавуконазол + Л-Амфо-В после восстановления показателей крови была выполнена атипичная резекция правого легкого с удалением мицетомы (по данным гистологического исследования — гифы грибов). После операции проводилась монотерапия изавуконазолом 1 месяц. Дальнейший период наблюдения — 7 мес., признаков рецидива грибковой пневмонии нет.

Заключение. При пневмониях, вызванных *Rhizomucor* spp. и невозможности выполнения хирургического этапа лечения в оптимальные сроки проводится комбинированная противогрибковая терапия Л-Амфо-В + изавуконазол. После выполнения хирургического удаления мицетомы возможна монотерапия изавуконазолом.

Ермолаева А.А., Платонова Е.Ю., Гапоненко И.Н., Цветков Н.Ю., Шакирова А.И., Лепик К.В., Моисеев И.С.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ PU-001 НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОНУКЛЕАРОВ В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОК ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

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

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуются способностью бластных клеток уклоняться от иммунного надзора, в том числе за счет повышенной экспрессии лигандов иммунных контрольных точек (ИКТ). В рамках разработки низкомолекулярных ингибиторов ИКТ было выбрано лидерное соединение PU-001.

Цель работы. Оценить влияние PU-001 на противоопухолевую активность иммунных клеток.

Материалы и методы. Для оценки влияния PU-001 на противоопухолевую активность использовали модель кокультивирования *in vitro*. В качестве клеток-мишеней использовали линию THP-1, стабильно экспрессирующую GFP после лентивирусной трансдукции (THP-1_GFP). Эффекторными клетками служили мононуклеары, выделенные из периферической крови здоровых доноров (n = 4) и костного мозга пациентов с диагностированным МДС (n = 3). Цитотоксическую активность оценивали в серии соотношений таргетных (Т) и эффекторных (Э) клеток (Т:Э): 1:1 и 1:5. Базовое количество клеток-мишеней составляло 50×10^3. Кокультуры инкубировали в течение 48 часов в присутствии 50 мкМ PU-001 и без него. Цитотоксичность (в %) рассчитывали по снижению абсолютного числа THP-1_GFP клеток в опытной группе по сравнению с контрольной. Абсолютное число GFP+ клеток определяли путем умножения общего количества клеток из подсчета в камере Горяева на долю GFP+ популяции, полученную методом проточной цитометрии. Статистическую значимость влияния соединения определяли, сравнивая соответствующие группы с PU-001 и без него с использованием U-критерия Манна — Уитни ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В контрольных группах без PU-001 наблюдались отрицательные значения цитотоксичности, что соответствует увеличению популяции опухолевых клеток THP-1_GFP. Соединение PU-001 усиливало специфическую цитотоксичность мононуклеаров по отношению к THP-1_GFP клеткам. В присутствии клеток здоровых доноров уровень цитотоксичности составил 16,7% при соотношении таргетных и эффекторных клеток Т:Э = 1:1 (p = 0,2; статистически незначимо) и достигал 47,7% при Т:Э = 1:5 (p = 0,0286). В экспериментах с мононуклеарами пациентов с МДС эффект был выражен сильнее: значимая цитотоксичность регистрировалась уже при соотношении 1:1 и составляла 36,1% (p = 0,0043), возрастая до 42,9% при соотношении 1:5 (p = 0,0043) (рис.).

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что PU-001 усиливает цитотоксическую активность мононуклеаров против клеток THP-1 *in vitro*, причем эффективность зависит от соотношения эффекторных и опухолевых клеток. Данный эффект продемонстрирован для клеток как здоровых доноров, так и пациентов с МДС.

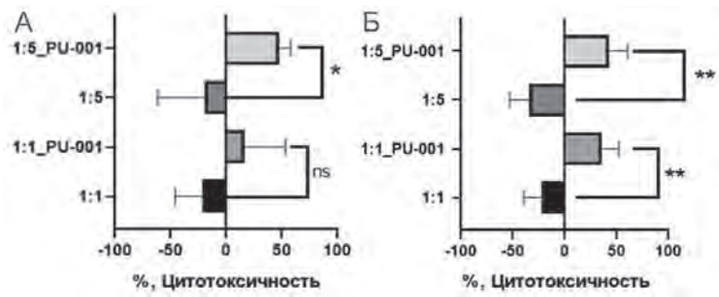


Рис. Цитотоксичность мононуклеаров (%) в отношении THP-1_GFP указывает на цитотоксический эффект, отрицательные — на пролиферацию клеток-мишеней (THP-1_GFP). А — здоровые доноры; Б — пациенты с диагностированным МДС

Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АЛК В ЛЕЧЕНИИ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ АЛК-ПОЗИТИВНОЙ ЛИМФОМЫ У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ АЛК+) — редкая и агрессивная лимфома молодого возраста. Лечение рецидивов/рефрактерности (р/р) после высокодозной иммунохимиотерапии представляет большие сложности. По аналогии с АЛК-позитивными солидными опухолями ингибиторы АЛК показывают хорошие результаты и в лечении р/р АККЛ АЛК+. Однако данных об их применении в когорте взрослых пациентов крайне мало

Цель работы. Оценить эффективность ингибиторов АЛК в лечении АККЛ АЛК+ у взрослых больных.

Материалы и методы. В настоящем исследовании представлены данные 10 пациентов с АККЛ АЛК+, получавших терапию ингибиторами АЛК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2010 по 2025 год. Средний возраст на момент верификации диагноза составил 30,5 года (диапазон от 15 до 69 лет). Ингибиторы АЛК использовались в первой линии терапии у 4 пациентов с факторами высокого риска (мультифокальное поражение ЦНС, делеция 17p, неудовлетворительный соматический статус) и у 6 пациентов с рецидивом (n = 5) или прогрессией (n = 1) заболевания. Ингибиторы АЛК первого поколения использовались у 7 пациентов, ингибиторы АЛК второго поколения — у 3.

Результаты и обсуждение. Общий ответ (ОО) на терапию ингибиторами АЛК составил 90%, полная ремиссия (ПР) была достигнута у 90% пациентов. У всех пациентов, получавших ингибиторы АЛК в первой линии терапии, была достигнута ПР.

Заключение. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность ингибиторов АЛК в терапии АККЛ АЛК+ у взрослых пациентов. Терапевтическая эффективность ингибиторов АЛК была подтверждена в группах высокого риска, в частности у пациентов с ранними рецидивами и прогрессированием заболевания после аллогенной трансплантации. Длительный противоопухолевый ответ был достигнут у 5 из 6 пациентов. Кроме того, добавление ингибиторов АЛК к терапии первой линии у пациентов с неблагоприятными факторами риска позволяет улучшить клинические исходы. Интеграция данных препаратов в существующие протоколы — перспективное направление, способное значительно улучшить результаты лечения, особенно при агрессивных и рефрактерных формах заболевания.

Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г., Дроков М.Ю.

СРАВНЕНИЕ ХИМЕРИЗМА В КРОВИ И КОСТНОМ МОЗГЕ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время мониторинг химеризма является обязательным исследованием у пациентов после алло-ТГСК. Основой определения химеризма является анализ генетических различий между клетками донора и реципиента при помощи различных методов исследования. Благодаря этому стал возможен точный мониторинг приживления, а также контроль надвигающегося отторжения трансплантата и рецидива. Проведение аспирации костного мозга сопряжено с большим количеством осложнений, которые по данным международных исследований возникают в 0,08% случаев. Наиболее частыми осложнениями являются: выраженный болевой синдром, кровотечение, инфекции. Однако также встречаются жизнеугрожающие осложнения, такие как тампонада сердца, перфорация грудины, пневмоторакс. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями без поражения костного мозга после аллогенной трансплантации не нуждаются в выполнении инвазивного исследования для определения статуса заболевания. Учитывая противоречивые данные в выборе материала для исследования химеризма, риска осложнений при проведении стернальной пункции, данная работа направлена на сравнение количественного определения химеризма в периферической крови и костном мозге у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с целью минимализации инвазивных вмешательств.

Цель работы. Сравнить показатели химеризма в периферической крови и костном мозге у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после алло-ТГСК для оценки возможности замены инвазивного мониторинга в костном мозге на неинвазивный анализ крови.

Материалы и методы. Выполнено 21 исследование химеризма в периферической крови и костном мозге в 5 контрольных точках у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получившие алло-ТГСК от родственных и неродственных доноров с разной степенью HLA-совместимости. Химеризм оценивался методом STR-ПЦР в цельной крови и костном мозге на 1–9-й месяцы после трансплантации.

Результаты и обсуждение. Во всех временных точках результаты химеризма в периферической крови и костном мозге были идентичные, за исключением двух пациентов, у которых был диагностирован рецидив заболевания (рис.). Уровень химерного транскрипта в крови был ниже, чем в костном мозге.

Заключение. Наши данные подтверждают, что мониторинг химеризма может проводиться преимущественно по периферической крови без обязательной пункции КМ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после алло-ТГСК. Это минимизирует осложнения пункции костного мозга без ущерба для точности оценки приживления трансплантата. Дальнейшие исследования на больших когортах помогут уточнить оптимальные алгоритмы наблюдения.

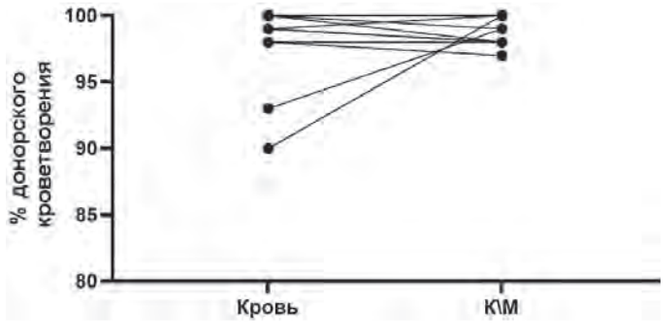


Рис. Соотношение химеризма в крови и костном мозге

Ершов А.А.[1], Котова Е.С.[1], Исинова Г.А.[1], Алимова Г.А.[1], Шишигина Л.А.[1], Никифорова К.А.[1], Гальцева И.В.[1], Судариков А.Б.[1], Алешина О.А.[1], Обухова Т.Н.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕЦИДИВА BCR::ABL1-ПОДОБНОГО ОСТРОГО В-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У БОЛЬНОЙ, ПОЛУЧАВШЕЙ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПРОТОКОЛУ ОЛЛ-2016

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

Введение. BCR::ABL1-подобный острый В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) — подтип В-ОЛЛ, у которого профиль экспрессии генов практически идентичен BCR::ABL1-позитивному варианту, но транслокация t(9;22)(q34;q11) не выявляется. В основе лежат геномные изменения, активирующие передачу сигналов цитокиновыми рецепторами и другими киназами, в том числе транслокация (t) с вовлечением гена *PDGFRB*, которая обнаруживается примерно в 3% случаев BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ, и может быть мишенью для применения ингибиторов тирозинкиназ. Ген *PDGFRB* расположен в регионе 5q32, а белок, кодируемый им, служит рецептором тирозинкиназы клеточной поверхности для членов семейства тромбоцитарных факторов роста и является митогеном для клеток мезенхимального происхождения.

Цель работы. Описание клинического случая рецидива BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ у больной, получавшей лечение по протоколу ОЛЛ-2016.

Материалы и методы. В марте 2018 года больной А. 25 лет был установлен диагноз В-ОЛЛ (В-II вариант). По данным FISH-исследования t(9;22) была исключена. Больной было начато лечение по протоколу ОЛЛ-2016. Костномозговая ремиссия заболевания была достигнута после I фазы индукции. По завершению индукционный терапии выявлялась минимальная остаточная болезнь (МОБ). С целью поиска мишеней для назначения таргетных препаратов на материале костного мозга было выполнено FISH-исследование на маркеры BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ: *CRLF2, ABL1, ABL2, JAK2, EPOR, PDGFRB*. В 60% ядер была выявлена t с вовлечением гена *PDGFRB*. Дальнейшее лечение было продолжено по протоколу ОЛЛ-2016 с включением 140 мг дазатиниба в сутки, и только после 1-го курса поддерживающей терапии был достигнут МОБ-негативный статус. Монотерапия дазатинибом была продолжена еще в течение 3 лет после завершения лечения по протоколу. Общая длительность терапии дазатинибом составила 5 лет. В ноябре 2025 года по результатам миелограммы был диагностирован рецидив BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ: выявлено 30% бластных клеток, опухолевые клетки В-линейной направленности (экспрессия CD19 — 99%), при FISH-исследовании — в 35% ядер t с вовлечением гена *PDGFRB/5q32*. По данным стандартного кариотипирования хромосомные нарушения не выявлены. Мутации в генах *IKZF1, KRAS, NRAS* не обнаружены.

Результаты и обсуждение. Больной был проведен противорецидивный курс терапии — блинатумомаб в сочетании с дазатинибом 140 мг. После 1-го курса была достигнута МОБ-негативная ремиссия. Планируется выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Заключение. Лечение BCR::ABL1-подобного В-ОЛЛ является сложной задачей: нет единых алгоритмов диагностики и программ лечения. Применение блинатумомаба при рецидиве В-ОЛЛ является эффективной терапевтической опцией, что и было продемонстрировано в данном клиническом случае. Всем пациентам, которые достигли 2-й ремиссии заболевания, показано выполнение алло-ТГСК.

Жоголев Д.К., Пастухов Н.К., Аюбова Б.И., Чернышова Д.А., Смирнова А.Г., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.

ВЛИЯНИЕ РИСК-АДАПТИРОВАННОГО ПОДХОДА К ВЫБОРУ ИНТЕНСИВНОСТИ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛО-ТГСК ПРИ ОМЛ

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

Введение. Выбор режима кондиционирования (РК) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является одним из ключевых факторов, определяющих баланс между противолейкемическим эффектом и токсичностью процедуры. Риск-адаптированные стратегии подбора интенсивности РК широко распространены, однако данные об эффективности данного подхода ограничены.

Цель работы. Оценить влияние риск-адаптированного подхода к выбору интенсивности РК на исходы алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 450 пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии, которым в 2013–2024 гг. в НИИ им. Р.М. Горбачевой выполнена алло-ТГСК с применением РК на основе флударабина (кумулятивная доза 180 мг/м^2) в сочетании с пероральным бусульфаном в дозах 8–14 мг/кг (ФлуБу8 — 14). Выбор дозы бусульфана осуществлялся индивидуально с учетом возраста, индекса Карновского и клинических факторов риска в соответствии со стандартными операционными процедурами. Вся когорта получила профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида. Оцениваемые исходы включали кумулятивную частоту рецидивов, безрецидивную летальность (БРЛ), общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без лейкемии (ВБЛ), рассчитанные на двухлетний срок наблюдения.

Результаты и обсуждение. Из 450 пациентов у 138 (31%) алло-ТГСК была выполнена с использованием РК ФлуБу8, у 93 (21%) — ФлуБу10, у 178 (39%) — ФлуБу12, у 41 (9%) — ФлуБу14. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1. Кумулятивные частоты БРЛ составили 10% (95% ДИ 6–16), 21% (95% ДИ 13–30), 14% (95% ДИ 9–19) и 15% (95% ДИ 6–27) (p = 0,26), рецидивов — 20% (95% ДИ 14–27), 14% (95% ДИ 7–22), 16% (95% ДИ 11–22) и 7% (95% ДИ 2–18) (p = 0,24) в группах ФлуБу8, ФлуБу10, ФлуБу12 и ФлуБу14 (рис. А, Б). ОВ составила 73% (95% ДИ 66–81), 71% (95% ДИ 63–82), 76% (95% ДИ 70–83) и 80% (95% ДИ 68–93) (p = 0,6), ВБЛ — 70% (95% ДИ 62–78), 66% (95% ДИ 57–77), 70% (95% ДИ 64–78), 78% (95% ДИ 66–92) (p = 0,6), соответственно (рис. 2 А, Б). По данным многофакторного анализа увеличение интенсивности РК ассоциировалось с более высоким риском БРЛ: для ФлуБу10 ОР 3,12 (95% ДИ 1,36–7,11) (p = 0,007), для ФлуБу12 ОР 2,95 (95% ДИ 1,21–7,19) (p = 0,017), для ФлуБу14 ОР 4,46 (95% ДИ 1,33–15,0) (p = 0,016). Одновременно наблюдалась тенденция к снижению риска рецидива при увеличении дозы бусульфана: для ФлуБу10 ОР 0,62 (95% ДИ 0,30–1,28) (p = 0,2), для ФлуБу12 ОР 0,59 (95% ДИ 0,31–1,10) (p = 0,1), для ФлуБу14 ОР 0,33 (95% ДИ 0,10–1,11) (p = 0,07). Кумулятивная доза бусульфана не оказывала значимого влияния на ОВ и ВБЛ в многофакторном анализе (табл. 2, 3), что отражает эффективность риск-адаптированного выбора интенсивности РК.

Заключение. Риск-адаптированное применение РК на основе флударабина и варьируемых доз бусульфана обеспечивает оптимальное соотношение противолейкемического эффекта и токсичности алло-ТГСК. Полученные данные демонстрируют сопоставимые показатели долгосрочной выживаемости при различных дозах бусульфана, подтверждая целесообразность индивидуализированного подхода к выбору интенсивности РК при алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ.

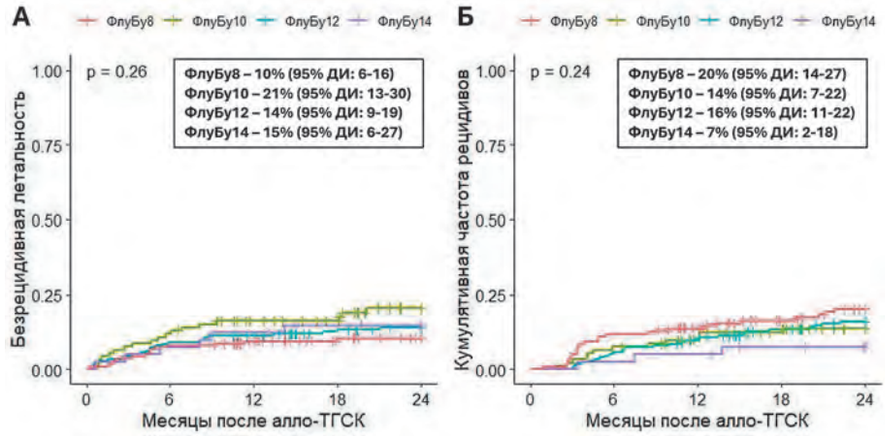


Рис. 1. Безрецидивная летальность (А) и кумулятивная частота рецидивов (Б)

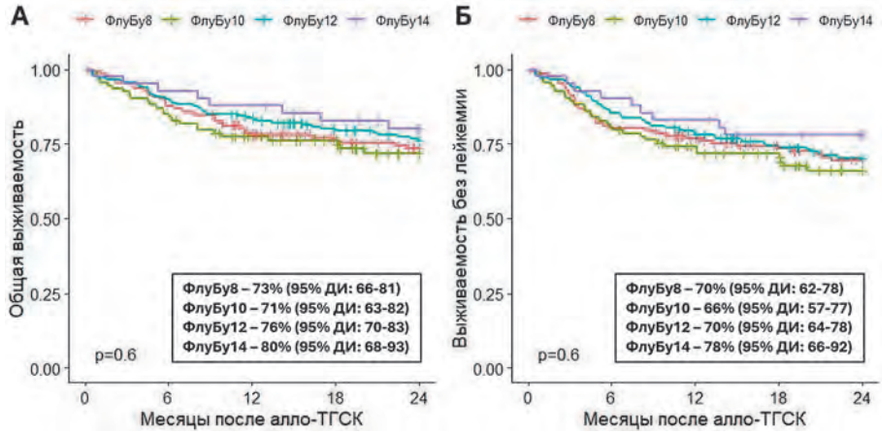


Рис. 2. Общая выживаемость (А) и выживаемость без лейкемии (Б)

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп

Характеристика	ФлуБу8	ФлуБу10	ФлуБу12	ФлуБу14	p
	n = 138	n = 93	n = 178	n = 41	
Возраст, медиана (диапазон)	47 (18–75)	46 (18–67)	34 (18–59)	32 (18–43)	**<0,001**
Пол, n (%)					0,13
Мужской	59 (42,8)	35 (37,6)	90 (50,6)	22 (53,7)	
Женский	79 (57,2)	58 (62,4)	88 (49,4)	19 (46,3)	
Риск ELN 2022, n (%)					**0,024**
Благоприятный	9 (6,6)	5 (5,4)	11 (6,2)	7 (17,1)	
Промежуточный	107 (77,5)	78 (83,9)	138 (77,5)	34 (82,9)	
Неблагоприятный	22 (15,9)	10 (10,8)	29 (16,3)	0 (0)	
Упрощенный индекс коморбидности, n (%)					**<0,001**
0–1	47 (34,1)	48 (51,6)	118 (66,3)	35 (85,4)	
2–3	63 (45,7)	38 (30,9)	54 (30,3)	6 (14,6)	
≥4	28 (20,3)	7 (7,5)	6 (3,4)	0 (0)	
Статус перед ТГСК, n (%)					0,55
Ремиссия I	113 (81,9)	71 (76,3)	136 (76,4)	34 (82,9)	
Ремиссия II	25 (18,1)	22 (23,7)	42 (23,6)	7 (17,1)	
МОБ-статус, n (%)					0,14
Положительный	80 (58,0)	59 (63,4)	124 (69,7)	28 (68,3)	
Отрицательный	38 (27,5)	27 (29,0)	43 (24,2)	11 (26,8)	
Неизвестен	20 (14,5)	7 (7,6)	11 (6,1)	2 (4,9)	
Донор, n (%)					0,37
10/10 родственный	24 (17,4)	19 (20,4)	25 (14,0)	7 (17,1)	
10/10 неродственный	62 (44,9)	33 (35,5)	67 (37,6)	20 (48,8)	
9/10 неродственный	32 (23,2)	18 (19,4)	49 (27,5)	8 (19,5)	
Гаплоидентичный	20 (14,5)	23 (24,7)	37 (20,8)	6 (14,6)	
Источник трансплантата, n (%)					0,27
СКПК	103 (74,6)	71 (76,3)	146 (82)	35 (85,4)	
КМ	35 (25,4)	22 (23,7)	32 (18)	6 (14,6)	

Таблица 2. Анализ факторов, влияющих на безрецидивную летальность и кумулятивную частоту рецидивов

Фактор	Многофакторный анализ			
	Безрецидивная летальность		Частота рецидивов	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	1,04 (1,01–1,06)	0,009	1,00 (0,98–1,02)	0,76
ТГСК во 2-й ремиссии	2,54 (1,52–4,23)	<0,001	1,65 (0,95–2,88)	0,076
Неблагоприятный риск ELN 2022	1,94 (1,08–3,50)	0,027	2,25 (1,24–4,06)	0,007
МОБ+	1,22 (0,72–2,08)	0,46	1,94 (1,17–3,22)	0,01
УИК 0–1 (референс)	1	–	1	–
УИК 2–3	1,17 (0,66–2,06)	0,59	0,65 (0,36–1,16)	0,14
УИК ≥4	2,17 (0,84–5,62)	0,11	1,04 (0,43–2,54)	0,92
ФлуБу8 (референс)	1	–	1	–
ФлуБу10	3,12 (1,36–7,11)	0,007	0,62 (0,30–1,28)	0,2
ФлуБу12	2,95 (1,21–7,19)	0,017	0,59 (0,31–1,10)	0,1
ФлуБу14	4,46 (1,33–15,0)	0,016	0,33 (0,10–1,11)	0,07

Таблица 3. Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость и выживаемость без лейкемии

Фактор	Многофакторный анализ			
	Общая выживаемость		Выживаемость без лейкемии	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	1,015 (0,99–1,035)	0,11	1,015 (0,99–1,032)	**0,097**
ТГСК во 2-й ремиссии	2,03 (1,33–3,09)	**0,001**	2,25 (1,55–3,29)	**<0,001**
Неблагоприятный риск ELN 2022	2,12 (1,34–3,36)	**0,001**	2,21 (1,45–3,38)	**<0,001**
МОБ+	1,68 (1,12–2,52)	**0,01**	1,64 (1,13–2,37)	**0,008**
УИК 0–1 (референс)	1	–	1	–
УИК 2–3	0,87 (0,55–1,38)	0,56	0,85 (0,56–1,29)	0,45
УИК ≥4	1,87 (0,95–3,68)	**0,07**	1,65 (0,88–3,12)	0,12
ФлуБу8 (референс)	1	–	1	–
ФлуБу10	1,28 (0,74–2,23)	0,38	1,38 (0,83–2,29)	0,22
ФлуБу12	1,19 (0,68–2,1)	0,53	1,18 (0,70–1,95)	0,53
ФлуБу14	1,23 (0,52–2,94)	0,63	1,10 (0,49–2,48)	0,81

Журавлева А.А., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А., Конова О.А., Рябикина Н.В., Терентьева А.В., Терехова А.Ю., Черкасова Н.И., Вовченко А.А., Сядрин М.Г., Шкляев С.С., Манаенков Д.А.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО СХЕМЕ Dara-VRd

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Множественная миелома остается неизлечимым злокачественным заболеванием плазматических клеток. Однако внедрение в клиническую практику новых классов препаратов, таких как моноклональные антитела, ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, значительно улучшило результаты лечения. Комбинация даратумумаба (Dara) с режимом VRd (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) — схема Dara-VRd — стала новым витком в терапии первой линии у пациентов, подходящих для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Наша задача заключается в демонстрации превосходства 4-компонентной схемы терапии (Dara-VRd) множественной миеломы по показателям глубины ответа и выживаемости без прогрессирования по сравнению с VRd на основании отечественных и зарубежных данных, а также собственного опыта.

Материалы и методы. Дизайн исследования: ретроспективный анализ. Пациенты: в исследование включены пациенты с впервые выявленной ММ. Терапия проведена 31 пациенту: женщины —14; мужчины — 17. Возраст — от 41 до 77 лет. Риск по mSMAR4.0: высокий — 7; стандартный — 13; 11 — нет информации. Кандидаты на ТКМ — 20; не кандидаты на ТКМ — 11. Схема лечения: всем пациентам проводилась индукционная терапия по схеме Dara-VRd. Запланированное количество циклов индукции: 4 цикла. Сбор периферических стволовых проводился после 2–3-го курса. Консолидация — 2 цикла по схеме Dara-VRd. Решение по вопросу о проведении тандемной ауто-ТКМ решалось в каждом конкретном случае. Оценка эффективности: ответ оценивался по критериям IMWG после завершения индукции и консолидации. Ключевыми точками оценки были: общий ответ (ORR); частота достижения полного ответа (CR) и строгого полного ответа (sCR); частота достижения негативного статуса по минимальной резидуальной болезни (MRD-негативность). Оценка MRD проводилась методом проточной цитометрии; оценка безопасности: регистрировались все нежелательные явления (НЯ), их тяжесть и связь с проводимой терапией.

Рис. Возможные варианты лечения ММ в МРНЦ. Кандидаты на трансплантацию

Результаты и обсуждение. Проведено лечение пациентов с впервые выявленной ММ: 31 человек (из них 4 человека — Dara-VCd, 27 — Dara-VRd). Глубокие ответы были достигнуты у подавляющего большинства пациентов. Прошли оценку 23 человека: ПО — 15 (сПО — 6), ОХЧО — 3, ЧО — 4, прогрессирование — 1, ауто-ТКМ проведено 9. Безопасность и переносимость: гематологическая и не гематологическая токсичность была зарегистрирована у незначительного числа пациентов (пневмонии с ДН — 2 человека). Летальных исходов, связанных с терапией, не было.

Заключение. Схема Dara-VRd представляет собой значительный прорыв в терапии первой линии у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, подходящих для трансплантации. По сравнению со стандартным режимом VRd она позволяет достичь беспрецедентно высоких уровней строгого полного ответа и частоты MRD-негативности, что транслируется в значимое улучшение выживаемости без прогрессирования.

Журавлева Ю.А., Барях Е.А., Мингалимов М.А., Шимановская Л.Т., Лебедев Д.В., Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИБРУТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

МКНИЦ больница № 52 г. Москва, ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Введение. Пациенты с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) с неблагоприятными биологическими признаками опухоли и значимой коморбидностью, а также пациенты старшей возрастной группы, не являющиеся кандидатами на интенсивную терапию, требуют

улучшение подходов инициальной терапии. Ингибитор брутоновской тирозинкиназы ибрутиниб продемонстрировал высокую эффективность в лечении пациентов с впервые выявленной МКЛ, основываясь на результатах международных исследований.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность применения ибрутиниба в сочетании с химиотерапией в индукционной терапии у пациентов с впервые диагностированной МКЛ.

Материалы и методы. Анализ включает 6 пациентов с впервые выявленной МКЛ, получивших ибрутиниб в сочетании с химиотерапией в первой линии терапии в МКНИЦ больница № 52. Эффективность терапии оценивалась методом ПЭТ/КТ, нежелательные явления — соответственно критериям NCI CTCAE 6.0.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения составила 11 (1–18) мес. Медиана возраста 58 (55–71), соотношение мужчины/женщины — 5/1 (73/17%). У 4 (67%) пациентов ибрутиниб использовался в сочетании с циклом химиотерапии R-BAC, у 2 (33%) — в сочетании с интермиттирующей схемой R-CHOP/R-HAD. Ни одному пациенту из группы не была остановлена терапия ибрутинибом по причине токсичности. Однолетняя общая выживаемость составила 80%. Однолетняя беспрогрессивная выживаемость составила 62,5%. На момент наблюдения два пациента (n = 2, 33%) умерли. Причиной смерти стало прогрессирование заболевания (n = 1, 17%) и тяжелые поздние инфекционные осложнения (n = 1, 17%), включая инфекцию кровотока, мочевыводящих путей и наличие солидного заболевания, выявленного в результате рестадирования. Вирусные инфекции (COVID-19) зарегистрированы у 1 (17%) пациента. Гематологическая токсичность отмечена у 2 (33%) пациентов (3–4 ст., n = 2). У 1 (n = 1, 17%) пациента было зафиксировано развитие фибрилляции предсердий на фоне терапии ибрутинибом, что потребовало применения медикаментозной кардиоверсии.

Заключение. Применение ибрутиниба в первой линии терапии у пациентов с МКЛ демонстрирует приемлемый профиль безопасности в реальной клинической практике. Необходим дальнейший тщательный анализ спектра осложнений на большей выборке пациентов. Принимая во внимание медиану возраста пациентов с МКЛ, а также пациентов, не являющихся кандидатами на интенсивную химиотерапию, применение ингибиторов брутоновской тирозинкиназы может определить успех в лечении этой группы больных

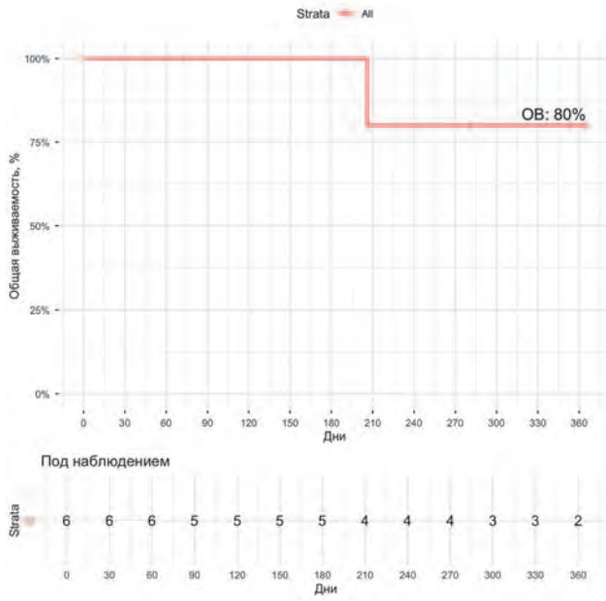


Рис. 1. Общая выживаемость

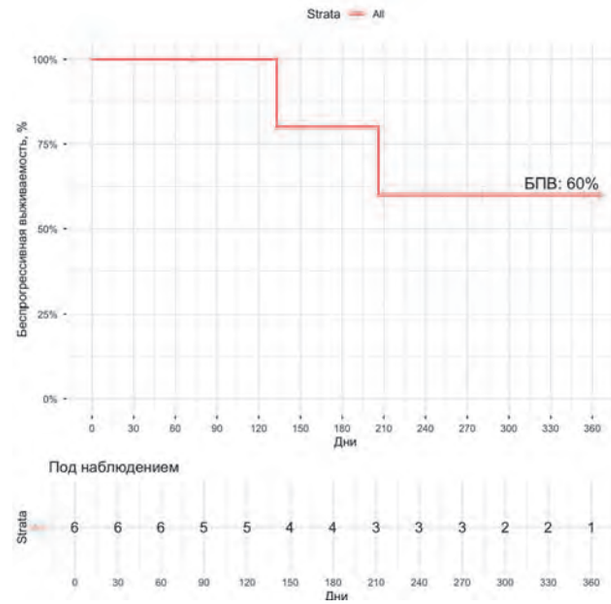


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость

Зайцев Д.В., Ковязин А.К., Кучуганова Д.Е., Кувшинов А.Ю.

ОПЫТ ФГБУ «РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ» В ПРИМЕНЕНИИ ПОЛАТУЗУМАБ ВЕДОТИНА В ПЕРВОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. В настоящее время результаты терапии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) как в первой, так и в последующих линиях терапии остаются неудовлетворительными. Одним из способов повышения эффективности терапии является добавление конъюгированного моноклонального антитела против CD79b — полатузумаб ведотина. Данный препарат показал свою эффективность и включен в клинические рекомендации для применения в первой и последующих линиях терапии и в настоящее время становится все более доступным на территории Российской Федерации.

Цель работы. Описание собственного опыта применения полатузумаб ведотин — содержащих режимов в терапии ДВККЛ.

Материалы и методы. В наблюдение включены 18 человек с верифицированным диагнозом ДВККЛ за период с 2023 по 2025 г., получавшие полатузумаб ведотин-содержащие режимы иммунохимиотерапии в ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России». Для статистической обработки использовались программы MS Excel 2016 и Jamovi 1.6.15.

Результаты и обсуждение. Всего пациентов с первые выявленным заболеванием — 11 чел. (n = 11). Медиана возраста составила 55 (37–87) лет. ДВККЛ NOS — 82% (9/11), трансформация из лимфомы низкой степени злокачественности — 18% (2/11). Подтипы: GCB — 27%

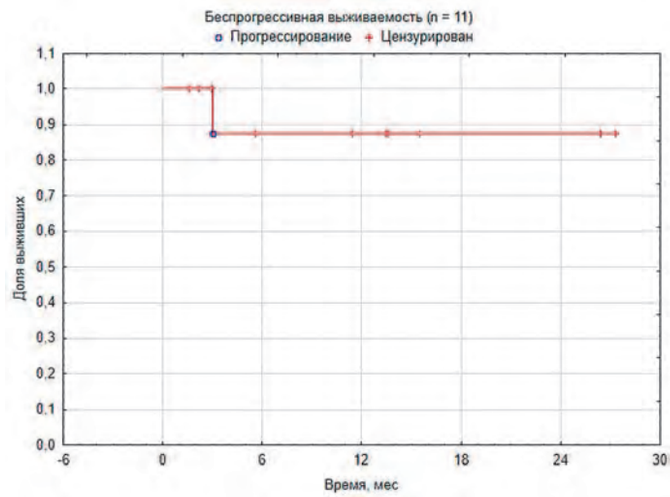


Рис. Беспрогрессивная выживаемость

(3/11), non-GCB — 73% (8/11). Double-expressor — 73% (8/11). IPI — 3–5 (Me = 4, *N* = 11). Стадия по Ann-Arbor — IV (*n* = 11). Режим Pola-R-CHP проведен в 1-й линии терапии в 100 % (11/11). Медиана общей выживаемости составила 14,4 (3,3–27,7) мес. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 11,4 (1,6–27,3) мес. (рис.). Достигнутый ответ после 3-го цикла терапии: полный ответ (ПО) — у 91% (10/11), частичный ответ (ЧО) — у 9% (1/11). Ответ после 6-го цикла терапии: ПО у 88% (7/8). Прогрессирование — у 12% (1/8). Трое пациентов продолжают терапию. Всего пациентов с рецидивным/рефрактерным ДВККЛ — 7 чел. (*n* = 7). Медиана возраста составила 72 (35–83) года. ДВККЛ NOS — 71% (5/7), трансформация из лимфомы низкой степени злокачественности — 29% (2/7). Подтипы: GCB — 29% (2/7), non-GCB — 71% (5/7). Double-expressor — 57% (4/7). IPI — 3–5 (Me = 4, *n* = 7). Стадия по Ann-Arbor — IV (*n* = 7). Режим Pola-RB проведен в 86% (6/7). В качестве терапии 2-й линии — в 43% (3/7). В качестве терапии 3-й линии — в 43% (3/7). В качестве терапии 5-й линии — в 14% (1/7). У двух пациентов, получивших Pola-RB во 2-й линии, достигнут ЧО, один пациент умер (желудочно-кишечное кровотечение). Из трех пациентов, получивших Pola-RB в 3-й линии, у двух пациентов достигнут ЧО, у одного пациента достигнут ПО с прогрессией заболевания через 3 мес. после достижения ПО. У одного пациента, получившего Pola-RB в 5-й линии, отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Режим Pola-R-ICE проведен в 14% (1/7) в качестве терапии 3-й линии с достижением ЧО.

Заключение. Применение полатузумаб ведотин-содержащих режимов является наиболее эффективным в 1-й линии терапии. В последующих линиях терапии вероятность ответа снижается, что согласуется с международными данными.

Зайцев Д.В.[1], Михалева М.А.[1], Шмидт А.В.[1], Кузяева А.А.[1], Барам Д.В.[1], Красников Е.Е.[2], Гарифуллин А.Д.[1], Сидоркевич С.В.[1], Кувшинов А.Ю.[1]

ДИФФУЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДВККЛ) С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

[1]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; [2]Городская больница № 40, г. Сестрорецк, г. Санкт-Петербург

Введение. ДВККЛ с изолированным поражением костей является редким состоянием, характеризующимся гетерогенными клиническими проявлениями, сложностями диагностики и недостаточным количеством описанных случаев для формирования выводов о прогнозе заболевания.

Цель работы. Описание клинического случая пациента с ДВККЛ с изолированным поражением костей.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациентки 64 лет, предъявлявшей жалобы на диффузную умеренную боль в левой нижней конечности, сохраняющуюся более 6 месяцев, с рентгенологическими признаками литической остеодеструкции.

Результаты и обсуждение. При первичном обследовании В-симптомы, признаки нодального или экстранодального заболевания, а также указания на травму или наличие онкологических заболеваний в анамнезе отсутствовали. Статус по шкале ECOG — 1. Рутинные лабораторные показатели были в пределах нормы. ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой выявила два экспансивных остеолитических очага. Первый — в проксимальном отделе левой лучевой кости, размером 9×6 мм и протяженностью 22 мм, окруженный мягкотканным компонентом 19×9 мм, с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUVmax) 21,96. Второй — в проксимальном отделе и диафизе левой бедренной кости, размером 34×24 мм и протяженностью 164 мм, SUVmax 27,8. Гиперметаболической лимфаденопатии не обнаружено. В биоптате из левой бедренной кости выявлена ДВККЛ, происходящей из клеток герминативного центра (GCB-тип). Индекс пролиферативной активности Ki-67 — 95%. Биопсия костного мозга не выявила вовлечения лимфомой. Цитогенетика: 46,XX [10]. FISH-анализ на наличие перестроек в локусах *BCL6, BCL2, MYC* и *TP53* отрицательный. Верифицирован диагноз ДВККЛ IV стадии с костным поражением. NCCN-IPI — 4 (промежуточно-высокий риск). В качестве терапии ДКВКЛ был выбран режим Pola-R-CHP, основанный на положительных результатах по беспрогрессивной выживаемости в исследовании POLARIX (Tilly H. и соавт. NEJM 2022) в сравнении со стандартным режимом R-CHOP. Контрольное ПЭТ/КТ-исследование (после 4 циклов Pola-R-CHP) продемонстрировало полный метаболический ответ: SUVmax очага в левой лучевой кости снизился до 1,75 (Deauville 2), а очага в левой бедренной кости — до 2,41 (Deauville 3). Суммарно было проведено всего 6 циклов в режиме Pola-R-CHP. Далее в качестве поддерживающей терапии были назначены еще 2 цикла монотерапии ритуксимабом. Из нежелательных явлений (НЯ) отмечалась нейтропения 4-й степени с двумя эпизодами фебрильной нейтропении после завершения 3-го цикла Pola-R-CHP с полным разрешением НЯ на фоне терапии. Других гематологических и негематологических НЯ 3–4-й степени не наблюдалось. ПЭТ-КТ по окончании лечения подтвердила полный метаболический ответ.

Заключение. Несмотря на то что экстранодальное поражение при ДКВКЛ встречается чаще, чем при других типах неходжкинских лимфом, изолированное поражение костей выявляется редко. Описание данного клинического случая подчеркивает редкую этиологию диффузной боли в области нижних конечностей, а также важность своевременной диагностики и персонализированного лечения.

Зверев Я.Ф.[1], Федореев С.А.[2], Кудинов А.В.[3], Тарбеева Д.В.[2], Кулеш Н.И.[2], Григорчук В.П.[4], Замятина С.В.[1], Рыкунова А.Я.[1]

АНТИАГРЕГАНТНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ 7-О-ГЕНТИОБИОЗИДА ФОРМОНОНЕТИНА ПРИ ЕГО ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН; [3]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [4]ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии» ДВО РАН

Введение. Одной из проблем применения гликозидов изофлавоноидов, обладающих *in vitro* тромбогенной активностью, является их биодоступность из-за низкого всасывания в желудочно-кишечном тракте. Для образования абсорбируемых в кишечнике биоактивных агликонов требуются биохимические преобразования с участием ферментов тонкого кишечника и печени, а также сапрофитной флоры толстого кишечника.

Цель работы. Сравнить влияние гликозида 7-О-гентиобиозида формононетина (ГБФ) из корней дальневосточного растения маакия амурская (*Maackia amurensis Rupr. et Maxim*) на показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в условиях длительного энтерального и внутрибрюшинного введения у крыс.

Материалы и методы. Одной группе самцов крыс Wistar массой 220–280 г вводили ГБФ в дозе 25 мг/кг внутрь, другой — внутрибрюшинно. По окончании 10-дневного введения определяли стимулируемую агрегацию тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ). Коагуляционный гемостаз оценивали с помощью показателей активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени свертывания (ПВ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена в плазме, уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и активности антитромбина III. Для интегрального анализа системы гемостаза применяли ротационную тромбоэластометрию.

Результаты и обсуждение. Энтеральное введение крысам ГБФ сопровождалось значительными изменениями в системе тромбоцитарного гемостаза. Зафиксировано 10-кратное снижение АДФ-агрегации по сравнению с показателями контрольных животных, не получавших препарат. В то же время показатели агрегации тромбоцитов контрольных крыс и животных, получавших ГБФ внутрибрюшинно, практически не различались. Кроме того, энтеральное применение

ГБФ сопровождалось отчетливым и глубоким сдвигом основных хронометрических показателей коагулограммы. Наблюдалось удлинение показателей АПТВ, ПВ и ТВ в 1,4, 1,6 и 1,7 раза соответственно по сравнению с показателями у контрольных животных. Иная динамика была зарегистрирована в условиях внутрибрюшинного введения ГБФ: удлинения показателей времени свертывания не происходило. Выявленные отличия подтвердились при тромбоэластометрии. Продемонстрирована выраженная гипокоагуляция на фоне энтерального использования ГБФ. В то же время существенных различий между соответствующей контрольной группой и животными, получавшими ГБФ внутрибрюшинно, не найдено.

Заключение. В экспериментах с длительным энтеральным и врутрибрюшинным путями введения ГБФ выявлены значительные различия. Выраженная способность ингибировать процесс тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза определялась лишь при получении ГБФ через желудочно-кишечный тракт.

Зверев Я.Ф.[1], Федореев С.А.[2], Кудинов А.В.[3], Тарбеева Д.В.[2], Кулеш Н.И.[2], Григорчук В.П.[4], Замятина С.В.[1], Рыкунова А.Я.[1]

ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ 7-О-ГЕНТИОБИОЗИДА ФОРМОНОНЕТИНА ОПРЕДЕЛЯЮТ ЕГО ГЕМОСТАТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ У КРЫС

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]ФГБУН «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» ДВО РАН; [3]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [4]ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии» ДВО РАН

Введение. В ходе предварительного исследования установлено, что 7-О-гентиобиозид формононетина (ГБФ) оказывает существенное влияние на процессы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у крыс лишь в условиях энтерального введения. При внутрибрюшинном введении ГБФ аналогичной активности обнаружено не было. Этот весьма неожиданный эффект мог быть обусловлен особенностями биотрансформации препарата в желудочно-кишечном тракте.

Цель работы. Определить продукты метаболизма ГБФ в крови, моче и печени крыс в условиях энтерального и внутрибрюшинного введения.

Материалы и методы. С помощью хроматомасс-спектрометрического анализа определяли содержание ГБФ и его метаболитов в образцах печени, крови и мочи через 2, 4 и 8 часов после введения в дозе 150 мг/кг внутрь или внутрибрюшинно.

Результаты и обсуждение. Найдено, что через 2–4 часа после энтерального введения в плазме крови животных определялись лишь следы ГБФ. Кроме того, в плазме крови через 4 часа выявлялись следы даидзеина, одного из продуктов превращения формононетина под влиянием микрофлоры толстого кишечника. Иная картина наблюдалась в крови крыс после внутрибрюшинного введения ГБФ. Через два часа после инъекции в крови выявлялось значительное количество ГБФ, следы которого сохранялись и спустя 4 часа. Следовых количеств каких-либо метаболитов ГБФ после внутрибрюшинного введения определено не было. Анализ мочи также показал существенные различия. Моча, собранная в течение 8 часов после введения ГБФ внутрь, содержала значительное количество метаболитов этого соединения. Моча после внутрибрюшинного введения характеризовалась большим количеством неизмененного ГБФ и гораздо меньшим числом соответствующих метаболитов. В печени фиксировались лишь следы формононетина и даидзеина. Полученные результаты позволяют высказать предположение, что у крыс происходит гидролиз ГБФ в кишечнике с высвобождением формононетина, который обнаруживается в моче. Затем часть формононетина и даидзеина подвергается конъюгированию в тонком кишечнике и печени, а другая часть в толстом кишечнике конвертируется в даидзеин, который также идентифицирован в моче. Так что в наших экспериментах биологическая активность при энтеральном введения ГБФ, по-видимому, обеспечивалась формононетином и/или даидзеином. При внутрибрюшинном введении ГБФ в неизмененном виде попадает в кровь, затем — в мочу, не подвергаясь метаболическим преобразованиям и не оказывая существенного биологического эффекта.

Заключение. Антитромботическая активность 7-О-гентиобиозида формононетина у крыс обусловлена его биотрансформацией в формононетин, даидзеин и другие продукты метаболизма под воздействием ферментов тонкой кишки и микробиоты толстого кишечника.

Зверева О.Н.

МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ АГЛОМЕРАЦИИ

Северный государственный медицинский университет

Введение. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — группа гетерогенных заболеваний системы кроветворения, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохранной терминальной дифференцировки. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет наиболее значимую по удельному весу группу в структуре МПЗ в Архангельской области.

Цель работы. Изучить эпидемиологию хронического миелолейкоза (ХМЛ) у взрослого населения городской агломерации в составе городов Архангельска, Северодвинска и Новодвинска за 15-летний период.

Материалы и методы. По данным областного Канцер-регистра по Архангельской области, в который вошли взрослые больные старше 18 лет с острыми и хроническими лейкозами, проанализирована первичная заболеваемость хроническим миелолейкозом населения городской агломерации за период с 2009 по 2023 г.

Результаты и обсуждение. За исследуемый период среди взрослых жителей Архангельска, Северодвинска и Новодвинска зарегистрировано 180 случаев ОЛ (23,1%), 117 случаев ХМЛ (15,0%), 285 случаев ХЛЛ (36,5%) и 198 случаев ММ (25,4%). Наиболее высокий среднегодовой уровень заболеваемости лейкозами по области зарегистрирован в Архангельске (8,75 на 100 тыс.). Отмечено повышение уровня заболеваемости лейкозами в Архангельске (с 6,8 до 8,7 на 100 тыс.) и Новодвинске (7,1–9,5). Первичная среднегодовая заболеваемость ХМЛ в Архангельске составила 1,37 на 100 тыс. населения, в Северодвинске — 1,32 на 100 тыс. населения, в Новодвинске — 1,55 на 100 тыс. населения. При сравнении показателей по трем городам высокая заболеваемость ХМЛ отмечена в Новодвинске (1,55). Наиболее высокий уровень первичной заболеваемости в Архангельске зарегистрирован в возрастной группе 60–69 лет (4,42 на 100 тыс. населения). Среднегодовой показатель первичной заболеваемости при ХМЛ по Архангельской агломерации составил 1,29 на 100 тыс., что превышает среднегодовой показатель по всей области (0,93 на 100 тыс.). Уровень первичной заболеваемости повысился с 1,26 на 100 тыс. в 2009 г. до 3,29 на 100 тыс. в 2023 г., а наиболее высокий уровень за время наблюдения отмечен в 2012 г. (3,39 на 100 тыс.).

Заключение. Среднегодовой уровень первичной заболеваемости ХМЛ взрослого населения Архангельской городской агломерации выше аналогичных среднегодовых региональных показателей и соответствуют среднегодовым общероссийским показателям. За исследуемый период зафиксирован рост уровня первичной заболеваемости ХМЛ в Архангельске и Новодвинске.

Звонков Е.Е.[1,2], Королева Д.А.[1,2], Щецова О.О.[1], Дубов В.С.[3], Бадмажапова Д.С.[1], Грачев А.Е.[1], Смольянинова А.К.[1], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1], Обухова Т.Н.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ В-ХЛЛ С ФНП ПО ПРОГРАММЕ FCR В КОМБИНАЦИИ С ИБРУТИНИБОМ И ВЕНЕТОКЛАКСОМ (FCR-IVen) В РЕЖИМЕ ФИКСИРОВАННОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]КГБУЗ «Краевая клиническая больница»

Введение. Стандартом лечения молодых больных В-ХЛЛ в зависимости от биологических характеристик являются режим FCR или таргетная терапия. Данных об их сочетанном применении на сегодняшний день мало. Опыт использования схемы FCR с ибрутинибом (iFCR) в режиме стоп-терапии продемонстрировал высокие показатели достижения МОБ-негативности у молодых больных В-ХЛЛ с различными биологическими характеристиками опухоли [I.E. Ahn, 2024]. Комбинация ингибиторов БТК и BCL2 обладает синергетическим механизмом действия и у части больных позволяет достичь быстрого опухолевого клиренса. Данных по сочетанному применению режима FCR с добавлением иБТК и BCL2 нет.

Цель работы. Представить первый опыт применения комбинированной программы лечения молодых больных В-ХЛЛ с ФНП по схеме FCR-IVen в режиме фиксированной продолжительности.

Материалы и методы. В период с 2024 по 2025 г. в исследование было включено 5 больных В-ХЛЛ. Средний возраст — 53,2 (42–65) года. Распределение по стадиям по Rai — I (n = 2), II (n = 2), IV (n = 1), по Binet — В-стадия (n = 4), С-стадия (n = 1). Среднее количество лейкоцитов — 67,2 (22–147)×10^9/л. Среднее значение SUVmax по данным ^{18}F-ФДГ — 4,37 (1,89–7,7). Среди ФНП выявлены: немутированный вариант генов *IGVH* (100%, n = 5), *mutSF3B1* с делецией 11q22/ATM (40%, n = 2), *mutNOTCH1* (20%, n = 1), трисомия 12 (20%, n = 1). Делеции 17p13/mutP53 не были выявлены ни в одном случае.

Результаты и обсуждение. Всем больным проводилась предфаза дексаметазоном и ЦФ с добавлением ибрутиниба 280 мг/сутки в течение 3–5 дней. Первый курс проводился по схеме FCR с ибрутинибом 420 мг/сутки 10 дней, с добавлением венетоклакса с 5-го дня с эскалацией дозы от 50 до 200 мг/сутки. Со 2-го курса — FCR с ибрутинибом 420 мг/сутки и венетоклаксом 400 мг/сутки в течение 10 дней. Токсических и инфекционных осложнений зарегистрировано не было. Из 5 больных 4 (80%) завершили лечение, 1 — терапия продолжается. После каждого цикла проводилась оценка МОБ: у 4/4 (100%) больных на момент завершения терапии была достигнута МОБ-негативность (у 3/4 (75%) больных после 2 циклов по крови, после 3 циклов — по к/м). У 2 (40%) также достигнута ПЭТ-негативная ремиссия (в 3 случаях результаты ожидаются). Двум больным была проведена оценка Т-клеточного звена: 1 — на этапе лечения и 1 — после терапии. Полная иммунная реконституция была отмечена у больного на сроке +10 мес. после завершения лечения.

Заключение. Первый опыт применения схемы FCR-IVen показал возможность достижения МОБ-негативной ремиссии у 75% больных уже после 2 циклов терапии. Проведение только 4 курсов ХТ и использование таргетной терапии в стоп-режиме, вероятно, позволят снизить частоту развития инфекционных и гематологических осложнений. Концепция «стоп-терапии» представляет наиболее выгодную стратегию как с экономической стороны, так и по возможности сохранения противоопухолевой чувствительности в случае рецидива. Для окончательных выводов необходимо увеличение сроков наблюдения и количества больных. Для определения оптимального тайминга для проведения CAR-T-терапии перспективно продолжение исследования по оценке иммунного статуса.

Зиганшина С.Е., Волков Н.П., Камбарян Н.А., Левковский Н.В., Звягинцева А.А., Кулагина И.И., Эстрина М.А., Власова Ю.Ю., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА В СОЧЕТАНИИ С ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМ ФОТОФЕРЕЗОМ (ЭКФ) ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ И БОЛЕЕ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ

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

Введение. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается одной из главных причин заболеваемости и смертности после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), при этом пациенты с рефрактерной формой острой и хронической РТПХ имеют ограниченные опции терапии и плохой прогноз. В настоящее время не существует стандартов лечения пациентов с РТПХ после неудачи второй и последующих линий терапии. Комбинированное применение ЭКФ и руксолитиниба представляется перспективным направлением для повышения эффективности терапии РТПХ за счет действия на различные звенья патогенеза заболевания.

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности комбинированного применения ЭКФ и руксолитиниба после неэффективности двух и более линий терапии острой и хронической РТПХ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 33 пациента, которым была выполнена алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2013 по 2024 год. У 21% (n = 7) пациентов имела место острая РТПХ, у 79% (n = 26) — хроническая. Медиана возраста на момент постановки диагноза РТПХ составила 16 лет (2–61), мужчины — 58% (n = 19), женщины — 42% (n = 14), взрослые — 48% (n = 16), дети — 52% (n = 17). Острая РТПХ III–IV степени наблюдалась у 86% (n = 6/7) пациентов, тяжелая форма хронической РТПХ — у 85% (n = 22/26) пациентов. Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 56 месяцев. Анализ общей выживаемости (ОВ) произведен с помощью метода Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана времени проведения комбинированной терапии составила 72 дня (7–1982). При острой РТПХ ответ был достигнут у 86% (n = 6/7) пациентов: очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — у 57% (n = 4/7) пациентов, полный ответ (ПО) — у 29% (n = 2/7) пациентов, медиана наступления ОХЧО составила 14 дней (11–36), ПО — 46 дней (44–47). При хронической РТПХ ответ был достигнут у 73% (n = 19/26) пациентов: ЧО — 65% (n = 17/26), ПО — 8% (n = 2/26), медиана наступления ЧО составила 43 дня (19–730), ПО — 163 дня (37–289). Наиболее часто ответ на терапию регистрировался у пациентов с хронической РТПХ печени 67% (n = 8), кожи — 58% (n = 14), слизистых оболочек — 50% (n = 11), суставов 40% (n = 4). Реже достигали ответа на терапию пациенты с РТПХ ЖКТ — 33% (n = 3), половых органов — 33% (n = 1), глаз — 28% (n = 5). Комбинация не показала эффективности у пациентов с РТПХ легких. Пятилетняя ОВ составила 83% (ДИ95 70,6–97,9%). Выживаемость без неудач терапии в течение года — 74,7% (ДИ95 60,9–91,6%). Причинами летальных исходов были: рецидив основного заболевания — 9% (n = 3) и инфекционные осложнения — 6% (n = 2). У 18% (n = 6) пациентов была отменена ИСТ в связи с достижением ПО — 9% (n = 3) или стойкого частичного ответа с минимальными проявлениями РТПХ — 9% (n = 3). У 18 % (n = 6) пациентов за время проведения исследуемой комбинированной терапии была зафиксирована реактивация цитомегаловирусной инфекции.

Заключение. Комбинация руксолитиниба с экстракорпоральным фотоферезом является эффективным и относительно безопасным методом комбинированной терапии РТПХ у резистентных пациентов, однако необходимо проведение исследований на более широкой группе пациентов.

Зозуля Н.И.[1,2], Андреева Т.А.[3], Петров В.Ю.[4]

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА КОНЦЕНТРАТОМ FVIII + vWF

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению больных гемофилией; [4]ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — наследственная коагулопатия, обусловленная снижением количества или нарушением функции фактора Виллебранда (vWF). Основное клиническое проявление БВ — геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного и посттравматического характера. Цель лечения БВ — повышение концентрации или замещение функционально неполноценных факторов свертывания. На данный момент основными препаратами для терапии БВ в России являются концентраты фактора свертывания VIII (FVIII) + vWF.

Цель работы. Оценка клинических исходов лечения пациентов с БВ концентратом FVIII + vWF с соотношением 1:2,4 в рутинной практике.

Материалы и методы. Включались пациенты с подтвержденным диагнозом БВ, которым была назначена терапия концентратом FVIII+vWF 1:2,4 по требованию или в режиме профилактики. В течение года за пациентами проводилось наблюдение: оценивались частота и локализация кровотечений; эффективность препарата в купировании кровотечений; динамика оценки пациентами состояния своего здоровья по шкале EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) и визуально-аналоговой шкале (ВАШ); профиль безопасности препарата.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 43 пациента с БВ в возрасте от 12 до 36 лет. На момент включения у 11 пациентов (26%) отмечались тяжелые кровотечения (выраженные гемартрозы, серьезные кровотечения после оперативных вмешательств), у 23 пациентов (53%) — кровотечения средней тяжести (обильные длительные меноррагии, кровотечения в мягкие ткани), у 9 (21%) — легкие кровотечения (экхимозы, кровотечения из слизистых). Проанализированы данные 40 пациентов. Из них 9 (22,5%) получали препарат в режиме по требованию, 31 (77,5%) — в режиме профилактики. Средняя частота кровотечений после оперативных вмешательств или травм снизилась на 16%, меноррагий — на 10%, кожных кровотечений и кровотечений из слизистых оболочек — на 24%. На фоне терапии существенно сократилась доля пациентов, которым требовался прием антифибринолитических препаратов: с 53 до 28%. Эффективность концентрата FVIII + vWF в купировании кровотечений была оценена как «отличная» или «хорошая» в 97,5% случаев. При оценке состояния здоровья по шкале EQ-5D доля пациентов, отмечавших проблемы с выполнением повседневных дел, снизилась с 35 до 15%; доля пациентов, отмечавших отсутствие тревоги и депрессии, повысилась с 72 до 80%. Улучшение общего состояния здоровья по сравнению с исходным отметили 82,5% пациентов. Оценка состояния здоровья пациентов по ВАШ 0–100 несколько повысилась: с 73 до 76. Нежелательных явлений на фоне применения препарата зарегистрировано не было.

Заключение. Концентрат FVIII + vWF 1:2,4 продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности в лечении пациентов с БВ в реальной клинической практике. На фоне терапии в режиме профилактики было отмечено уменьшение частоты кровотечений различной локализации и повышение качества жизни пациентов. Серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Зозуля Н.И.[1,2], Яструбинецкая О.И.[1], Андреев Н.В.[1], Жарков П.А.[3]

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ И БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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

Введение. Возможности терапии при болезни Виллебранда (БВ) и гемофилии значительно расширились. Однако объективная оценка эффективности и безопасности современных вариантов лечения больных не налажена. Анализ группы взрослых пациентов представляет особый интерес, поскольку позволяет оценить отдаленные эффекты терапии, паттерны кровотечений и коморбидность, накопившиеся с течением времени.

Цель работы. Длительное проспективное наблюдение пациентов с гемофилией и БВ для оценки клинического течения заболеваний и эффективности различных видов терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. При поддержке Национальной ассоциации экспертов по редким заболеваниям и Национального гематологического общества инициировано наблюдательное неинтервенционное кооперированное продольное исследование по сбору данных о клиническом течении заболеваний, эффективности и безопасности применения различных видов терапии у пациентов с гемофилией и БВ. Динамический сбор данных проводится на онлайн-платформе с использованием электронной ИРК в соответствии с разработанным Протоколом, версия 1.0 от 17.03.2025, утвержденным 11.04.2025 Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований. Параметры оценки: годовое число кровотечений, ортопедический статус, частота развития ингибиторов, нежелательные явления, режимы и причины смены терапии, сведения о коморбидности, сопутствующее лечение, оценка качества жизни пациентов. На визите скрининга после подписания информированного согласия проводится ретроспективный сбор данных о заболевании и далее — динамические визиты пациентов 1 раз в 6 месяцев.

Результаты и обсуждение. К 27.11.2025 включено 48 взрослых пациентов: с гемофилией А (ГА) — 29 (60,42%), гемофилией В (ГВ) — 9 (18,75%) и БВ — 10 (20,8%). Все пациенты с ГА и ГВ — мужчины, среди пациентов с БВ 6 женщин, 4 мужчин. Средний возраст пациентов составил: при ГА — 40,69 (18–59), ГВ — 41,56 (18–71), БВ — 33,5 (25–61) года. Средний возраст появления первых симптомов заболевания: при ГА/ГВ — 1,7 ± 3,89, БВ — 18,43 ± 10,61 года. Регулярную профилактику получали: при ГА — 21 пациент (72,41%), ГВ — 5 (55,56%), БВ — 1 (10%); терапию по требованию: при ГА — 5 пациентов (17,24%), ГВ — 1 (11,11%), БВ — 6 (60%). Среднее значение остаточной активности FVIII и FIX у пациентов на профилактике: при ГА — 3,38 ± 6,71%, ГВ — 0,63 ± 0,45%, а при БВ: FVIII — 59,37 ± 27,11%, активность фактора Виллебранда — 24,01 ± 11,98%. При оценке по шкале SF-36: физическое благополучие при ГА — 67,21 ± 36,14, ГВ — 79,0 ± 26,64, БВ — 82,27 ± 17,73 балла; психическое благополучие: при ГА — 76,82 ± 29,24, ГВ — 87,6 ± 13,5, БВ — 80,59 ± 23,8 балла. Mean EQ-VAS: при ГА — 74,21 ± 22,58, ГВ — 76,09 ± 21,28, БВ — 78,83 ± 16,39 балла. Коморбидность отмечена у 18 пациентов (37,5%): сердечно-сосудистые заболевания — у 5 (27,7%), неврологические — у 6 (33,3%), заболевания ЖКТ — у 7 (38,8%).

Заключение. Пациенты с гемофилией чаще привержены профилактике. Физическое качество жизни пациентов с гемофилией ниже, чем при БВ, что отражает следствие суставных повреждений. Наличие коморбидности подчеркивает необходимость мультидисциплинарного лечения.

Зубарева Л.М.[1], Гапонова Т.В.[2], Васильев Н.И.[1]

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУППОВЫХ АНТИГЕНОВ ЭРИТРОЦИТОВ СРЕДИ ДОНОРОВ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ОГБУЗ «Смоленский центр крови»; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Информация о частоте встречаемости эритроцитарных антигенов служит научной основой безопасности в обеспечении населения компонентами крови и прогнозировании рисков аллоиммунизации при трансфузиях и беременности. Современная изменчивая миграция населения может влиять на распределение групповых антигенов эритроцитов в популяции.

Цель работы. Изучить распределение эритроцитарных антигенов систем ABO, Rh-Hr, Kell у доноров ОГБУЗ «Смоленский центр крови» с 2009 по 2025 г. и сравнить аналогичные показатели с установленными в предыдущие годы.

Материалы и методы. Исследовали образцы крови первичных здоровых доноров от 18 до 60 лет Смоленска и Смоленской области. Изучали частоту фенотипов O, A, B, AB, антигенов D, K, Cw в периоды с 2009 по 2022 г. (n = 108 332), с 2023 по 2025 г. (n = 18 782), результаты сравнивали с данными, полученными в 2003 г. (n = 10 561). Эритроцитарные антигены идентифицировали актуальными на момент исследования иммуносерологическими методами, регламентированными законодательством Российской Федерации, с помощью диагностических средств и оборудования, одобренных к использованию в соответствии с действующими нормативными документами. Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики и частотный анализ. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат и критерий Фишера. Различия показателей в сравниваемых популяциях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно результатам исследования, наиболее распространенными группами крови системы ABO в Смоленской области являются A(II) и O(I): 35,60 и 34,54% соответственно, что согласуется с данными за 2003 г. и за период 2009–2022 гг. (табл. 1). Также определили, что, как и в предшествующий период, на современном этапе лица с B(III) группой крови составили более 20%: 20,08% в среднем за 2023–2025 гг. и 20,56% в 2009–2022 г., p = 0,87. Была выявлена тенденция к снижению числа лиц, имеющих группу крови A(II): 35,60% в настоящее время против 35,96% за предыдущие 14 лет (p = 0,519) и 36,98% в 2003 г. (p = 0,108). В сравнении с 2003 г. число представителей группы крови AB(IV) к 2025 г. возросло на 1,8% ($p < 0,001$). Антиген D обнаружили у 80,78% доноров, что на 0,41% меньше, чем за 2009–2022 гг. (p = 0,775), и на 4,12% ниже аналогичного показателя 2003 года (p = 0,006) (табл. 2). Таким образом, число резус-отрицательных доноров увеличилось с 15,10% в 2003 г. до 19,11% в 2023–2025 гг. ($p < 0,001$). Доля носителей антигена K уменьшилась за последние годы с 5,32 до 3,99% ($p < 0,001$). Распространенность антигена Cw составила 3,45% и значимо не изменилась в сравнении с показателем за 2022 г. (3,25%, p = 0,394). У 28 (0,15%) первичных доноров за период 2023–2025 гг. определили одновременное присутствие антигенов K, Cw, D.

Заключение. В результате исследования было установлено, что за прошедшие 20 лет среди доноров Смоленской области произошло статистически значимое увеличение частоты встречаемости группы крови AB(IV), а также снижение распространенности антигенов D и K. Результаты могут представлять интерес при возникновении ситуаций, требующих переброски донорской крови и ее компонентов между регионами.

Таблица 1. Частота групп крови системы ABO у доноров г. Смоленска с 2003 по 2025 г.

№ п/п	Группа крови, антиген	2003 г. (n = 10561)		2009–2022 гг. (n = 108332)		2023–2025 гг. (n = 18782)	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	O(I)	3 635	34,42	36 906	34,07	6 487	34,54
2	A(II)	3 905	36,98	38 956	35,96	6 687	35,6
3	B(III)	2 179	20,63	22 278	20,56	3 771	20,08
4	AB(IV)	842	**7,97***	10 192	9,41	1 837	**9,78**

* Выделенные показатели имеют статистически значимые отличия (p < 0,05).

Таблица 2. Частота антигенов D, K, Cw у доноров г. Смоленска с 2003 по 2025 г.

№ п/п	Антиген	2003 г. (n = 10561)		2009–2022 гг. (n = 108306)		2023–2025 гг. (n = 18782)	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	D+	8 966	**84,9**	87 928	81,19	15 173	**80,78**
2	D-	1 595	**15,1**	20 378	18,81	3 609	**19,22**
3	K+	935	**8,85**	5 761	5,32	750	**3,99**
4	Cw	н/д	н/д	205**	3,25	655	3,45

* Выделенные показатели имеют статистически значимые отличия (p < 0,05).

**В таблице представлены результаты скрининга за 2022 год (n = 6301).

Зубарева Л.М.[1], Гапонова Т.В.[2], Васильев Н.И.[1]

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИТЕЛ У ДОНОРОВ, БОЛЬНЫХ И БЕРЕМЕННЫХ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ОГБУЗ «Смоленский центр крови»; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Управление качеством в клинической трансфузиологии и профилактика осложнений беременности нуждаются в научно обоснованных сведениях об аллоиммунизации населения в различных регионах страны.

Цель работы. Изучить частоту выявления антиэритроцитарных антител, структуру аллоиммунизации и динамику индекса аллоиммунизации среди доноров, больных и беременных в Смоленской области.

Материалы и методы. Анализировали образцы крови первичных доноров за период 2009–2022 гг. (n = 108 332), а также 2023–2025 гг. (n = 18 782). Полученные результаты сравнивали между собой и с имеющимися данными за 2003 г. Также изучали образцы крови пациентов медицинских организаций, которые поступали в ОГБУЗ «Смоленский центр крови» в рамках консультативной помощи за период 2009–2022 гг.(n = 9871) и с 2023 по 2025 г. (n = 208). Скрининг и идентификацию антиэритроцитарных антител проводили регламентированными актуальными на момент исследования иммуносерологическими и иммунохимическими методами. Индекс аллоиммунизации рассчитывали как отношение числа лиц с антителами к общему число обследованных, выраженное в%. Для изучения структуры аллоиммунизации определяли отношение числа образцов, содержащих антитела конкретной специфичности, к числу образцов, содержащих все выявленные антиэритроцитарные антитела, выраженное в %.

Результаты и обсуждение. Индекс иммунизации доноров составил 0,13% за период 2009–2022 гг. и 0,15% за период 2023–2025 гг., что существенно ниже, чем 0,23% в 2003 г. Индекс аллоиммунизации больных до 2022 г. в среднем составил 2,99%. Частота аллоиммунизации больных за прошедшие 3 года была рассчитана с учетом идентифицированных антител и составила 5,05%. Спектр антиэритроцитарных антител доноров, больных и беременных в разные периоды представлен в табл. 1 и 2. Среди аллоиммунизированных доноров преобладают носители анти-D-антител (59,86% до 2009 года и 48,28% за прошедшие 3 года), большинство из них — лица женского пола. Значительную долю в структуре аллоиммунизации больных после 2022 года составляют антитела неуточненной специфичности. В литературе имеются сведения, что иммунная дисрегуляция характерна для постковидного синдрома, который нельзя исключить у любого пациента, нуждающегося в трансфузии. При этом продукция перекрестно реагирующих иммуноглобулинов может препятствовать идентификации клинически значимых антител и нарушить подбор компонентов крови для терапии. Следует отметить, что антитела к минорным антигенам системы резус за прошедшие 3 года не выявляли (табл. 2), что может свидетельствовать об эффективности существующей тактики подбора гемотрансфузионных сред по фенотипу.

Заключение. Индекс аллоиммунизации у больных за прошедшие 3 года возрос почти вдвое, а у доноров существенно не изменился. Частота выявления антиэритроцитарных антител у доноров снизилась от 0,23% в 2003 г. до 0,15% в 2025 г. Антитела к антигену D превалируют в структуре аллоиммунизации как доноров, так и больных.

Таблица 1. Структура аллоиммунизации населения Смоленской области за период 2009–2022 гг.

Категория аллоиммунизированных	Антиэритроцитарные антитела, *n* (%)														
	a-D	a-c	a-K *	a-Cw	a-E*	a-C	a-DC	a-M	a-Jka	a-Fyb	a-Fya	a-Lea	a-Leb	a-e	Неуточненные
Доноры (всего 142)	85 (59,86)	10 (7,04)	5 (3,52)	3 (2,11)	7 (4,93)	0	6 (4,23)	2 (1,41)	1 (0,7)	2 (1,41)	0	0	1 (0,7)	0	20 (14,08)
Больные (всего 248)	96 (38,70)	4 (1,61)	8 (3,23)	4 (1,61)	12 (4,84)	6 (2,42)	9 (3,62)	5 (2,02)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	98 (33,52)
Беременные (всего 49)	44 (89,80)	0	0	0	0	0	2 (4,08)	1 (2,04)	0	0	0	0	0	0	2 (4,08)

Таблица 2. Структура аллоиммунизации населения Смоленской области за период 2023–2025 гг.

Категория аллоиммунизированных	Антиэритроцитарные антитела, *n* (%)								
	a-D	a-K	a-DC	a-M	a-Fyb	a-Fya	a-Lea	a-Leb	Неуточненные
Доноры (всего 29)	14 (48,28)	0	1 (3,45)	1 (3,45)	1 (3,45)	1 (3,45)	2 (6,9)	0	9 (31,02)
Больные (всего 56)	6 (10,71)	1 (1,79)	0	0	0	1 (1,79)	1 (1,79)	1 (1,79)	46 (82,13)
Беременные (всего 2)	1 (50,0)	0	1 (50,0)	0	0	0	0	0	0

Зюзин В.С.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ КРОВИ В КАРДИОХИРУРГИИ

ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России, Калининград

Введение. Роль аллогенной крови при кардиохирургических вмешательствах на сегодняшний день трудно переоценить. Это обусловлено объемом оперативного вмешательства, использованием антикоагулянтов, применением искусственного кровообращения, экстракорпоральной мембранной оксигенации. При угрожающих жизни кровотечениях и для коррекции неблагоприятных последствий анемии, несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии, альтернатив донорской крови на сегодняшний день не существует. Количество операций на сердце в РФ за последние пять лет увеличилось на 32%, число ангиопластик коронарных артерий — на 50%. В то же время применение компонентов крови связано с повышенным риском послеоперационных осложнений. Существующие противоречия между международными и отечественными клиническими рекомендациями и их внедрением в рутинную практику кардиохирургических стационаров приводят к нерациональному использованию донорской крови.

Цель работы. На основании комплексного клинико-организационного исследования научно обосновать современную стратегию применения аллогенной крови в крупном российском кардиохирургическом стационаре.

Материалы и методы. Оценили влияние факторов, как связанных с индивидуальными особенностями пациента, так с видом и объемом планируемого хирургического вмешательства, в предоперационной оценке риска прогнозируемого кровотечения. Для оценки риска кровотечения использовали опросник Международного общества переливания крови. Провели внешнюю валидацию инструментов стратификации риска трансфузионной терапии TRUST и модели, разработанную Alonso-Tuñón et al., на примере взрослых кардиохирургических пациентов. Сравнили эффективность клинического применения концентратов донорских тромбоцитов, обработанных различными способами.

Результаты и обсуждение. Кандидатам на оперативные вмешательства на сердце и магистральных сосудах в ФГБУ «ФЦВМТ» Калининград (Центр) проводится оценка риска кровотечений. Для этого в Центре используют опросник Международного общества переливания крови. С целью минимизации необоснованных трансфузий в Центре проведены исследования по проверке валидности модели TRUST и модели, разработанной Alonso-Tuñón et al., на примере взрослых кардиохирургических пациентов. Несмотря на то что шкалы продемонстрировали ограниченную калибровочную способность, в условиях Центра использование данных моделей позволяет оптимизировать назначения донорской крови и снизить количество необоснованных трансфузий. Для клинического применения требуется адаптация под местные условия. С целью сравнения клинической эффективности концентратов донорских тромбоцитов (КТ), обработанных различными способами, при лечении состоявшегося кровотечения было проведено ретроспективное рандомизированное контролируемое исследование, включившее 162 пациента. Полученные результаты могут свидетельствовать о равнозначной клинической эффективности исследуемых видов КТ.

Заключение. Каждая трансфузия должна быть обоснована с позиций доказательной медицины. Это влечет за собой научно обоснованную оценку вероятности применения, целесообразность назначения, а также использование высокоэффективных и безопасных компонентов аллогенной крови для конкретного пациента.

Ибрагимов А.М.[1], Баранова О.Ю.[1], Антипова А.С.[1], Петрова Г.Д.[1], Монин И.С.[1], Купрышина Н.А.[1], Тумян Г.С.[1], Хайленко В.А.[2]

ТЕРАПИЯ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ В КОМБИНАЦИИ С ВЕНЕТОКЛАКСОМ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Острые миелоидные лейкозы, связанные с предшествующей терапией (т-ОМЛ), развивающиеся после терапии по поводу ранее диагностированных онкологических заболеваний, характеризуются агрессивным течением, сложным кариотипом и высокой частотой рефрактерности к стандартной индукционной химиотерапии. Прогноз для данной категории пациентов остается неблагоприятным, что диктует необходимость поиска более эффективных терапевтических опций. Комбинация гипометилирующих агентов (ГМА) с ингибитором BCL-2 венетоклаксом (Вен.) представляет собой комбинацию, показавший высокую эффективность при т-ОМЛ.

Цель работы. Оценить непосредственную эффективность и показатели выживаемости при применении комбинации гипометилирующих агентов с венетоклаксом у пациентов с т-ОМЛ в сравнении со стандартной по интенсивности химиотерапией и другими режимами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 63 пациентов с т-ОМЛ и 175 больных ОМЛ *de novo* (из анализируемой группы исключены пациенты с t (8;21), inv 16/t(16;16) и т-ОПЛ). В группе т-ОМЛ 18 пациентов получали первую линию терапии с комбинацией ГМА + Вен. Группы сравнения составили пациенты, получавшие стандартную по интенсивности терапию (n = 31) и терапию малыми дозами цитарабина (МДЦ, n = 8). Оценивались частота достижения полной ремиссии (ПР), первичная рефрактерность, статус минимальной остаточной болезни (МОБ), общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты и обсуждение. Комбинация ГМА с венетоклаксом продемонстрировала высокую эффективность при т-ОМЛ: ПР, включая ПР с неполным восстановлением, были достигнуты у 72,2% пациентов у 13 из 18 больных, что отличалось от результатов в группе ОМЛ *de novo* (63,6%, p = 0,024) и было сопоставимо с результатами стандартной терапии при ОМЛ *de novo* (72,6%). Первичная рефрактерность после 4-х курсов зарегистрирована у 22,2% пациентов, получавших комбинацию ГМА + Вен. При этом у пациентов с т-ОМЛ, рефрактерных к режиму «7 + 3» (после 1–2-х курсов), комбинация ГМА + Вен. показала высокую эффективность, позволив достичь

ПР у 4 из 5 пациентов. Важно отметить, что МОБ-негативный статус был достигнут у 55,6% пациентов с т-ОМЛ, получавших ГМА + Вен. Анализ выживаемости выявил статистически значимое преимущество комбинации ГМА + Вен. при т-ОМЛ. Медиана ОВ в этой группе составила 18,0 мес., что превышало показатели в группах стандартной по интенсивности терапии (9,0 мес.) и терапии МДЦ (5,0 мес.) (p = 0,001). Медиана БРВ также была выше в группе ГМА + Вен. (11,0 мес. против 2,0 и 0 мес. соответственно) (p = 0,012). По данным многофакторного анализа, проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является независимым фактором, улучшающим медиану ОВ и БРВ, а комбинацию ГМА + Вен. можно рассмотреть как эффективную терапевтическую опцию перед алло-ТГСК.

Заключение. Комбинация гипометилирующих агентов с венетоклаксом является эффективной терапевтической опцией при т-ОМЛ. Она обеспечивает высокую частоту достижения ремиссии и улучшает показатели ОВ и БРВ по сравнению с стандартной по интенсивности терапией.

Иванов А.С.[1], Скверчинская Е.А.[2], Миндукшев И.В.[2], Букатин А.С.[3]

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ АВТОМАТИЧЕСКОЙ СЕГМЕНТАЦИИ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ЭРИТРОЦИТОВ В МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВАХ

[1]СПбГЭТУ «ЛЭТИ»; [2]ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН; [3]Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет им. Ж.И. Алферова

Введение. Способность эритроцитов обратимо деформироваться для прохода по капиллярам и выдерживать значительные сдвиговые нагрузки в кровотоке является ключевой для эффективного газообмена. Оценка морфологии эритроцитов базируется на методах световой микроскопии мазков крови в статических условиях. Однако данный подход не дает динамического контекста поведения клеток в кровотоке. Микрофлюидные технологии предлагают принципиально новый подход, позволяющий максимально приблизиться к реальным условиям кровеносной системы (чипы-биомиметики) и регистрировать нарушения на уровне популяции клеток. Для регистрации большого массива видеоизображений необходимо иметь возможность: 1 — четко выделять область интереса (клетку), 2 — разбивать изображение на группы пикселей (сегментация), 3 — сравнивать комбинации сегментов с обученным датасетом (задачи классификации). Проект является частью исследований функционального состояния эритроцитов при анемиях.

Цель работы. Разработка алгоритма автоматической сегментации микроскопических изображений, полученных при видеозаписи прохождения эритроцитов через микрофлюидное устройство.

Материалы и методы. Для моделирования движения эритроцитов по капиллярам использовался микрофлюидный чип с массивом из 16 каналов с поперечным сечением 1,5×8 мкм. Для регистрации движения клеток использовался инвертированный микроскоп Leica TCS SP5 MP с высокоскоростной цифровой камерой XIMEA MC023MG-SY (800 fps). Обучающие данные состоят из пар «кадр–маска», данные размечены вручную. Алгоритм базируется на обученной по размеченным данным сверточной нейронной сети архитектуры U-Net.

Сравнение оригинального изображения и изображения с примененной сегментацией

Рис. 1. Визуализация результатов сегментации изображений

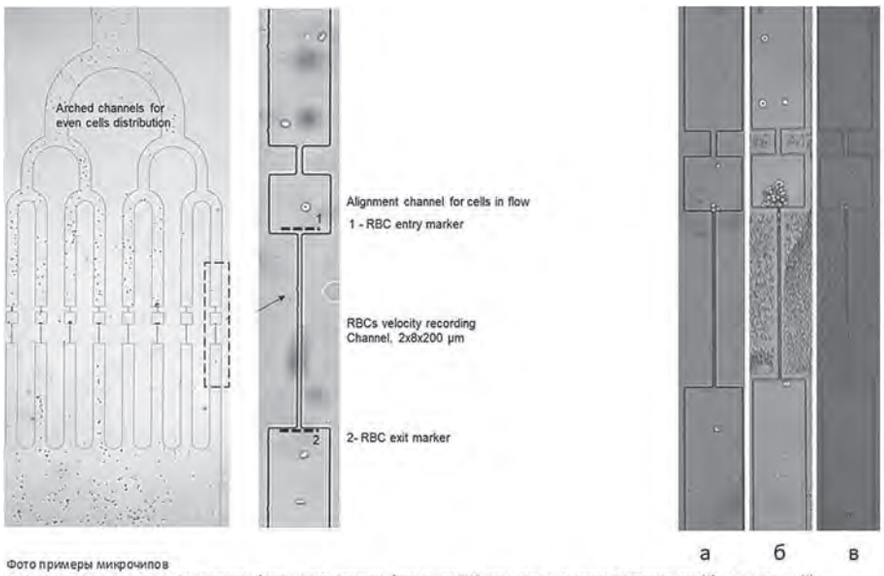


Фото примеры микрочипов
а - эритроциты в микрочипе, отлитом по мастер-форме с использованием фоторезиста SU-8; регистрация проводится по эритроцитам (1), но не помехам (2)
б - эритроциты, обработанные глутаровым альдегидом в микрочипе, отлитом по кремниевой форме, созданной путем травления кремниевой пластины (Si-etched mold); вне зоны микроканалов видны шероховатости, которые алгоритмом будут убраны из анализа;
в – эритроциты крысы, алгоритм учтет низкую освещенность кадра и выделит только клетки

Рис. 2. Дизайн микрофлюидных чипов и примеры различия снимков между экспериментами

Результаты и обсуждение. Получена модель сегментирующей нейронной сети, хорошо справляющаяся с сегментацией изображений эритроцитов в микрофлюидных каналах. Точность сегментации позволяет выделять площади и форму эритроцитов для дальнейшей классификации по морфологии (дискоциты, эхиноциты, стоматоциты и др.). Алгоритм может быть адаптирован под любое количество морфологических классов. Модель не отмечает «фантомные клетки» даже при значительных изменениях условий, в том числе проведения анализа на отмытых эритроцитах или в цельной крови. В отличие от большинства алгоритмов компьютерного зрения, предлагаемая модель производит сегментацию в автоматическом режиме без необходимости настройки под каждый эксперимент. Разработанный алгоритм устойчив к градиенту освещенности или особенностей отливки микрофлюидных чипов.

Заключение. Разработанный алгоритм сегментации позволяет в полностью автоматическом режиме получить данные о положении, форме и площади эритроцитов в потоке. Получаемые данные дают возможность для разработки продвинутых алгоритмов трекинга, алгоритмов анализа геометрических параметров эритроцитов, а также алгоритмов анализа динамики изменения формы эритроцитов после вынужденных деформаций. Разработанное ПО является основой для продвинутого пакета автоматического анализа состояния эритроцитов в максимально приближенных к *in vivo* условиях.

Иванова В.П.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ КВАТЕРНИЗОВАННЫМ ПОЛИКАТИОНОМ

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН

Введение. Использование синтетических поликатионов (ПК) различного строения в качестве средств адресной доставки генетического материала и лекарственных препаратов к клеткам-мишеням обусловливает необходимость изучения основных путей воздействия синтезированных полимерных комплексов на физиологическую активность функционально значимых клеток различного генеза.

Цель работы. Провести анализ воздействия кватернизованного поликатиона поли-2-диметиламиноэтилметакрилата (ПДМАЭМ), содержащего третичные аминогруппы и четвертичные аммонийные группы, на некоторые свойства эритроцитов человека.

Материалы и методы. Эритроциты выделяли из венозной крови здоровых доноров. В опытах использовали суспензию отмытых эритроцитов. Эритроциты инкубировали с ПК (в дозе 0,1–100 мкг/мл) или без него 30 мин. при 37 °С. Степень гемолиза оценивали по величине выделившегося гемоглобина. Изменение клеточной формы эритроцитов оценивали с помощью инвертированного микроскопа Nikon Eclipse (Япония). Распределение эритроцитов и их агрегатов оценивали с помощью проточной цитометрии, используя цитометр CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

Результаты и обсуждение. Показано, что ПК в малых дозах не вызывал лизис и агрегацию эритроцитов человека. Увеличение концентрации ПК в инкубационной среде приводило к усилению гемолиза и агрегации эритроцитов. По данным проточной цитометрии установлено, что ПК в малых дозах не изменял параметры популяции эритроцитов, состоящей из одиночных клеток, при этом количественные значения оставались на уровне контроля. Увеличение дозы ПК в среде инкубации приводит к расщеплению исходной популяции эритроцитов на две области клеток: одиночные и агрегированные. Проведенный морфометрический анализ показал, что при обработке клеток наименьшей из использованных концентраций ПК эритроциты сохраняют нормальную форму (дискоциты). При внесении в суспензию эритроцитов ПК в дозе 1 мкг/мл отмечен частичный эхиноцитоз в популяции эритроцитов. Дальнейшее увеличение концентрации ПК приводило к агрегированию эритроцитов. Установлено, что наибольшая степень агрегации эритроцитов наблюдалась при максимальной из использованных концентраций ПК.

Заключение. Индуцированные кватернизованным ПДМАЭМ изменения морфофункциональных характеристик эритроцитов человека более вероятно являются результатом воздействия молекул поликатиона на структуру мембраны эритроцитов, вызывая перераспределение структурных элементов, формирующих клеточную мембрану.

Иваногло Н.М., Крылова Т.В., Шапошникова И.В., Козак С.С.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ В ПЕНЗЕНСКОМ ОБЛАСТНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ КРОВИ

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. С развитием отечественной службы крови помимо количественных показателей повышаются требования к качеству заготавливаемых компонентов с точки зрения инфекционной и иммунологической безопасности для реципиента.

Цель работы. Проследить эволюцию заготовки свежезамороженной плазмы на примере Пензенского областного клинического центра крови.

Материалы и методы. Проанализированы данные заготовки свежезамороженной плазмы в 2020–2024 гг.

Результаты и обсуждение. Для сохранения биологических свойств и обеспечения безопасности донорской плазмы используются современные технологии заготовки, основанные на аферезе и включающие тестирование на маркеры инфекционных заболеваний, карантинизацию, лейкоредукцию, инактивацию патогенов. В Центре крови используют все вышеперечисленное, что привело к позитивным изменениям в структуре заготовки донорской плазмы. Так, с 2014 года применяется только автоматический плазмаферез. Его преимущества: автоматизация процедуры, высокая пропускная способность, наличие звуковой и световой индикации, одноразовые расходные системы, сниженное содержание антикоагулянта, качественные характеристики соответствуют фильтрованной, увеличенный объем плазмы за одну процедуру, индивидуальный подбор скорости взятия крови и возврата, хорошая переносимость процедуры. Доля плазмы, заготовленной методом автоматического афереза, от общего объема плазмы за последние 5 лет выросла с 21 до 29% и составила 2131 л. В целях повышения безопасности и снижения риска развития посттрансфузионных реакций и осложнений выросла доля заготовки лейкоредуцированной (фильтрованной) плазмы с 25% в 2020 до 44% в 2024 году за счет плазмы автоматического афереза и плазмы, заготовленной из цельной донорской крови в системы со счетверенным мешком и лейкоцитарным (твердым) фильтром, и составила 3203 л. Вся заготовленная свежезамороженная плазма закладывается на карантинное хранения сроком не менее 120 суток. Плазма доноров, не явившихся на повторное обследование, перед выдачей в клинику подвергается патогенредукции фотодинамическим методом с метиленовым синим или системой INTERSEPT Blood System с амотосаленом. В среднем ежегодно заготавливается 150–250 л. Самый большой объем заготовки патогенредуцированной плазмы пришелся на 2021 год — 1280 л, из них 99,6% содержали антитела к SARS-CoV-2.

Заключение. В целях соответствия требованиям современной медицины в структуре заготовки донорской плазмы выросла доля компонентов с повышенной инфекционной и иммунологической безопасностью.

Иванчей О.С., Моор Ю.В.

ОПЫТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭКСПЕДИЦИИ С ЦЕНТРОМ УПРАВЛЕНИЯ ЗАПАСАМИ С МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОТМЫТЫХ ЭРИТРОЦИТОВ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Отмывание эритроцитов может применяться для редукции плазменных белков, экстрацелюллярных составляющих или добавленных веществ. Новосибирский клинический центр крови с 2022 года заготавливает отмытые эритроциты только автоматическим методом на аппарате ACP215 (Haemonetics) круглосуточно по заявкам медицинских организаций. Заявки подаются в экспедицию лечащим/дежурным врачом или врачом-трансфузиологом с указанием назначения (внутриутробное переливание (ВПК), заменное переливание (ЗПК), коррекция анемического синдрома у новорожденных и недоношенных детей с указанием даты рождения), диагноза, клинических показателей (для пациентов с ГУС, тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью). Заявки исполнялись в соответствии с опубликованными клиническими рекомендациями.

Цель работы. Доказать, что взаимодействие врачей медицинских организаций, осуществляющих клиническое использование

компонентов донорской крови, с врачами-трансфузиологами центра крови приводит к снижению использования отмытых эритроцитов.

Материалы и методы. Журнал приема заявок в экспедиции с ЦУЗ КДК, ведомость учета движения крови и ее компонентов 423/у-П1 за период 2022–2024 гг.

Результаты и обсуждение. В 2022 году на экспедицию поступило 1218 заявок от медицинских организаций города и области на отмытые эритроциты, исполнено 760 (62,4%). В 2023 году из поступивших 906 заявок исполнено 732 (80,8%), а в 2024 году из поступивших 598 заявок отмыто 564 дозы (94,3%). Неисполнение заявок во всех случаях связно с отсутствием показаний для переливания отмытых эритроцитов, вместо которых заявки обеспечены эритроцитной взвесью лейкоредуцированной. Структура выдачи отмытых эритроцитов постоянна и представлена следующим образом: в 2022 году — 605 доз (79,6%) для детей (внутриутробное, заменное переливание, коррекция анемического синдрома), 155 (20,4%) — для взрослых пациентов с тяжелой полиорганной недостаточностью; в 2023 году — 699 (95,5%) доз для детей (ВПК, ЗПК), 33 (4,5%) — взрослым; в 2024 год: 543 (94,7%) — дети, 30 (5,3%) — взрослые.

Заключение. Таким образом, за три года методического сопровождения заявок на отмытые эритроциты их исполнение увеличивается, а значит, достигается взаимопонимание лечащих/дежурных врачей и трансфузиологов по вопросам применения отмытых эритроцитов, достоверно уменьшается количество выданных доз для взрослых — в 5,2 раза (со 155 до 30 доз, $p \leq 0,05$), а также уменьшается общее количество выданных отмытых эритроцитов, что имеет, кроме всего прочего, положительный экономический эффект в виде уменьшения затрат на расходные материалы.

Иванчей О.С., Моор Ю.В.

МОДЕЛЬ СИСТЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ НА ПРИМЕРЕ ЭКСПЕДИЦИИ С ЦЕНТРОМ УПРАВЛЕНИЯ ЗАПАСАМИ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ НОВОСИБИРСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА КРОВИ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. СБ обеспечивает стабильность процессов от заготовки крови до ее клинического применения. Внедрение и постоянное совершенствование СБ позволяет максимально снизить влияние человеческого фактора на рабочие процессы.

Цель работы. Разработать, внедрить и оценить эффективность СБ в экспедиции с ЦУЗ КДК.

Материалы и методы. Данные журналов приема заявок, отчетов НАИСТа, формы 64 за 2020–2024 гг., карты рабочего времени персонала.

Результаты и обсуждение. НКЦК обеспечивает компонентами крови 84 МО в соответствие с заключенными договорами. Основными приоритетами в работе являются: фокус на потребителях, самосовершенствование, анализ происходящего. В течение суток подразделение выдает в МО 67,82 ± 9,25 л КДК. С 2017 г. в подразделении введена система «бережливого производства». С 2020 г. разрабатывается и внедряется система безопасности, цель которой — минимизация влияния человека на построение рабочих процессов. Кроме СОПов разработаны инструкции процессов, такие как «прием заявок от МО» (порядок приема и записи заявки, учет данных пациента, объем и вид КДК, внедрена новая форма заявки на концентрат тромбоцитов), «сортировка и контроль КДК» (порядок действий при приеме КДК из ОЗДК, филиала в г. Куйбышеве, замены эритроцитов в роддомах на эритроциты со сроками заготовки не более 14 суток); «выбраковка КДК по различным причинам», «соблюдение этики и деонтологии» (требования к форме одежды, обязательные и недопустимые фразы в общении с сотрудниками МО). Контроль КДК и выполнения инструкций осуществляется: для отмытых эритроцитов — в каждой процедуре, тромбоцитов — каждые 12 ч., эритроцитов — каждые 24 ч., криопреципитата — еженедельно, СЗП — ежеквартально, соблюдение этики и деонтологии — ежедневно, выбраковка КДК — по мере появления бракованного продукта. Также контроль работы проводится отделением обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов с единым донорским центром, начальником технического отдела с оформлением результатов в виде акта.

Заключение. Применение принципов «бережливого производства» и внедрение системы безопасности показало высокую эффективность в работе экспедиции. Так, за период с 2020 по 2024 г. изменились следующие показатели: число заготовленных ОЭ снизилось в 1,5 раза (с 870 до 564 доз), среднесуточный остаток эритроцитсодержащих КДК — в 1,4 раза (с 1167,67 ± 182,4 до 825,63 ± 112,14 дозы) при 100% обеспечении МО, списание КДК по сроку годности — в 7,7 раза (с 253,5 до 32,4 л), время обеспечения заявки от МО — в 1,6 раза (с 8,6 ± 1,4 до 5,4 ± 1,2 мин.).

Иванчикова У.А., Перов О.И., Ким Т.Э.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГВВ № 2

Введение. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) (наследственный семейный амилоидоз) является одним из врожденных моногенных аутовоспалительных заболеваний. При отсутствии адекватного лечения обострений ее характерной чертой является развитие органной дисфункции, преимущественно связанной с развитием АА-амилоидоза.

Цель работы. Доказать эффективность применения плазмофереза и фотогемотерапии в комплексе лечения пациента с обострением ССЛ.

Материалы и методы. Для ПФ использовали аппарат «Гемма». При одноигольной перфузии, номинальном потоке крови 100,0 мл/мин однократно получили 1200 мл плазмы, с замещением 100,0 мл 20% раствора альбумина и 0,9% NaCl — 1000 мл. ВЛОК проводили аппаратом «Лазмик». ТЭГ — на аппарате TEG 5000 с применением цитратного каолина.

Результаты и обсуждение. Лабораторно: WBC 7,4×10^9/л, Hb 112 г/л, RBC 3,5×10^{12}/л, PLT 306×10^9/л, СОЭ 55 мм/ч, общий белок 73,2 г/л, прокальцитонин 1,6 нг/мл, СРБ 116,21 мг/л, D-димеры 1986 нг/мл. ТЭГ — гиперкоагуляция по плазменному, тромбоцитарному звеньям, фибриногену (уменьшение R (4) и K (0,7), увеличение угла альфа (81,1) и максимальной амплитуды (87,7). Лечение: фолиевая кислота, пантопрозол, ребамипид, мелоксикам, НПВС (при болевом синдроме), железа карбоксимальтозат, ривароксабан в дозировках, соответствующих инструкциям по применению препаратов. Развился моноартрит правого коленного сустава, Т до 38,6 °С, отек тканей, отсутствие движений в левом коленном суставе. Через сутки от сеанса МПФ и ВЛОК купирование лихорадки, снижение выраженности болевого синдрома, отечность коленного сустава значительно уменьшилась маркеры воспаления: СРБ 14,68 мг/л; прокальцитонин — 0,5 нг/мл, СОЭ 21 мм/ч; D-димер 404,4 нг/мл. По данным ТЭГ положительная динамика в виде достижения нормокоагуляции по всем звеньям гемостаза: R 8,2 и K 1,9, угол альфа 64 и максимальная амплитуда 69.

Заключение. Подтверждена эффективность и безопасность применения ПФ и ФГ в лечении пациента с обострением ССЛ и положительное влияние на гемостаз при недоступности или неэффективности базисной терапии колхицином, а также положительное влияние на систему гемостаза. Применение этих методов должно рассматриваться персонифицированно.

Игнатова А.А., Старостин Н.Н., Коваленко Т.А., Свидельская Г.С., Сысоев М.Д., Юшкова Е.В., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Подоплелова Н.А., Осидак Е.О., Трахтман П.Е.

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ХОЛОДОВОЕ ХРАНЕНИЕ ТРОМБОЦИТНОГО КОНЦЕНТРАТА, ЗАГОТОВЛЕННОГО В ДОБАВОЧНОМ РАСТВОРЕ SSP+

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Концентраты тромбоцитов (КТ) занимают важное место в современной трансфузиологии. Использование добавочных растворов для хранения тромбоцитов открывает перспективы для улучшения качества и срока годности КТ при хранении в холоде. Однако функциональные характеристики КТ, хранящихся в холоде, остаются предметом обсуждений среди специалистов.

Цель работы. Оценка качества КТ, заготовленных в добавочном растворе SSP+, при хранении в холодильнике без перемешивания в течение 21 дня.

Материалы и методы. КТ (n = 5) заготавливали на аппарате Trima Accel версия 7 методом афереза с добавлением раствора SSP+ в соотношении плазма/SSP+ = 40/60. Через 1–2 ч после получения КТ разделяли на 2 одинаковых образца, один из которых хранили в стандартных условиях (20–24 °C) при постоянном перемешивании (К-КТ), а другой помещали в холодильную камеру (2–6 °C) и хранили без перемешивания (Х-КТ). Для оценки качества КТ были использованы проточная цитометрия, тромбоэластография, агрегометрия методом малоуглового светорассеяния, иммунофлуоресцентное окрашивание мазков крови и исследование коллаген-индуцированного тромбообразования. Пробы для анализа отбирали на 1, 5, 9-й день для К-КТ и на 1, 5, 9, 14 и 21-й дни для Х-КТ. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ЦТП ФХФ РАН.

Результаты и обсуждение. Количество тромбоцитов в Х-КТ было сравнимо с К-КТ в течение 9 дней хранения и достоверно снижалось на 20 ± 3% к 21-му дню (p < 0,05). Для Х-КТ отмечено более медленное потребление глюкозы и выработка лактата по сравнению с К-КТ. Параметры тромбоэластографии изменялись незначительно в течение всего срока исследования. Изучение уровня десиалирования показало, что при хранении в холоде в течение 21 дня не происходит значимых изменений в углеводном составе поверхности тромбоцитов. При этом для Х-КТ уже с 1-го дня хранения значительно возрастала спонтанная экспрессия маркеров активации тромбоцитов — Р-селектина и фосфатидилсерина, а также дегрануляция (по снижению флуоресценции маркеров плотных и альфа-гранул) по сравнению с К-КТ. Ответ тромбоцитов на активацию коллагеном в проточной цитометрии (по Р-селектину и активированной форме гликопротеина IIbIIIa) был достоверно выше для Х-КТ в 1-й и 5-й день хранения, однако достоверно снижался на 9-й день и при дальнейшем хранении. При этом коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов также снижалась. В проточной камере площадь поверхности, покрытая тромбами, была значительно увеличена для Х-КТ, которые хранились в течение 21 дня, по сравнению со свежезаготовленными КТ.

Заключение. В этом экспериментальном исследовании мы показали, что КТ, заготовленные в добавочном растворе SSP+, при холодовом хранении в течение 9–14 дней сохраняют способность к активации и агрегации, а также углеводный состав мембраны. На 21-й день хранения, несмотря на сниженную способность к активации и агрегации, тромбоциты обладают повышенной способностью к тромбообразованию на подложке из коллагена. Это позволяет рассматривать холодовое хранение КТ, заготовленных в SSP+, в качестве альтернативы существующему стандарту хранения КТ.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 24-15-00387 и благотворительного фонда «Наука — детям».

Игнатова Е.Н., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А.

СЛУЧАИ ВИРУСНОЙ РЕАКТИВАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ И СОЧЕТАННЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Около 360 млн человек страдают хроническими формами гепатитов В или С. Наблюдаются случаи и сочетанного инфицирования. Для вируса гепатита В (ВГВ) описана латентная форма инфекции, когда у инфицированного циркулируют только антитела к ядерному и/или поверхностному антигенам ВГВ, а вирусный геном депонируется в клетках печени в виде ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК. Опасностью латентного гепатита В является возможность перехода вируса в состояние активной репликации-реактивации, что может наблюдаться у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК). Это обусловлено иммунокомпрометированным состоянием больных вследствие проведения полихимиотерапии (ПХТ) и/или иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Аналогичная проблема актуальна и для инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС).

Цель работы. Проанализировать случаи вирусной реактивации у пациентов с заболеваниями системы крови и сочетанным инфицированием ВГВ и ВГС.

Материалы и методы. Проанализированы результаты скрининга 107 образцов крови пациентов с ЗСК, инфицированных ВГВ и ВГС, на расширенный спектр вирусных маркеров (ДНК ВГВ, HBsAg, HBeAg, aHBc, aHBc-IgM, aHBe, РНК ВГС, aВГС). Среди пациентов, включенных в исследование, с опухолевыми ЗСК было 26 больных, с неопухолевыми — 7, с наследственным дефицитом факторов свертывания крови VIII/IX — 74.

Результаты и обсуждение. Всего констатировано 8 (7,5%) случаев вирусной реактивации: 3 случая ВГВ и 5 — ВГС. Преимущественно реактивацию наблюдали у больных с опухолевыми ЗСК — у 7 из 26 (27%) пациентов: у 3 — реактивация ВГВ и у 4 — ВГС. Оставшийся случай реактивации ВГС-инфекции зафиксирован у 1 из 74 (1,4%) пациентов с наследственным дефицитом факторов свертывания крови VIII/IX. У пациентов с неопухолевыми ЗСК реактивацию вирусов гепатитов не выявили. Из провоцирующих реактивацию факторов можно выделить следующие: ПХТ, включающая ритуксимаб (n = 3), ИСТ после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n = 2), и у одного пациента была применена комбинация ПХТ и ВГС-этиотропной противовирусной терапии (ПВТ). В последнем случае отсутствие ВГВ-специфической терапии привело к его реактивации. В другом случае с учетом провоцирующих факторов из курса ПХТ был исключен ритуксимаб и добавлена ПВТ ВГВ. Таким образом, у этого пациента ДНК ВГВ была выявлена однократно в крови в низкой концентрация (менее 150 МЕ/мл) с последующим исчезновением.

Заключение. У пациентов с ЗСК и сочетанным инфицированием ВГВ и ВГС реактивацию одного из вирусов наблюдали в 7,5% случаев. В подавляющем большинстве случаев она констатирована у больных с опухолевым генезом заболевания (27%), реже — у пациентов с наследственным фактором свертывания крови VIII или IX (1,4%). У пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови реактивация не установлена. Лекарственные препараты, способствующие реактивации вирусов, должны назначаться с осторожностью. Необходим мониторинг расширенного спектра маркеров ВГВ и ВГС перед началом терапии основного заболевания и в период ее проведения для своевременного назначения соответствующей ПВТ.

Иевлева А.А.[1], Габеева Н.Г.[1], Кулиджанян Н.К.[1], Акежева К.А.[1], Бадмажапова Д.С.[1], Татарникова С.А.[1], Щецова О.О.[1], Щекина А.Е.[1], Яцык Г.А.[1], Ковригина А.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЛАСТОИДНОГО ВАРИАНТА ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ И РАЗВИТИЕМ ВТОРИЧНОГО ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМА

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

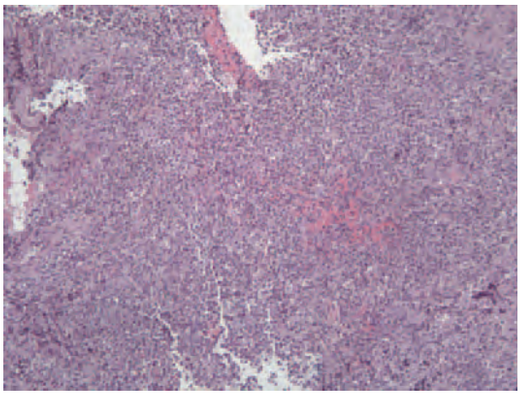


Рис. 1. Субстрат фолликулярной лимфомы бластоидного варианта в ткани гипофиза. Окраска H&E. ×100

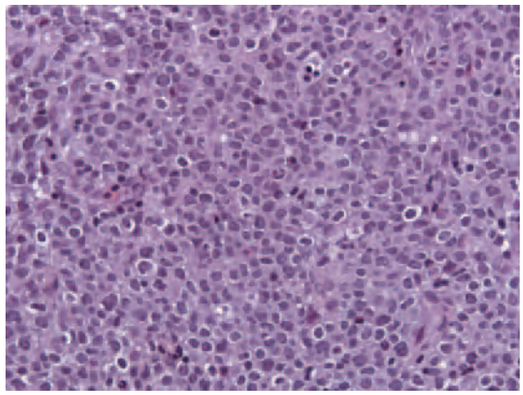


Рис. 2. Субстрат фолликулярной лимфомы бластоидного варианта в ткани гипофиза. Окраска H&E. ×400

Введение. В отличие от агрессивных В-клеточных лимфом, вторичное вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) при фолликулярной лимфоме (ФЛ) является крайне редким событием. Частота выявления составляет не более 1%. Бластоидный вариант ФЛ относится к нетипичным формам ФЛ, характеризуется «бластоидной» морфологией, часто отсутствием перестройки BCL2, агрессивным течением. Факторы риска и прогноз неизвестны. Оптимальный подход к лечению не разработан.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай бластоидного варианта ФЛ с поражением гипоталамо-гипофизарной области, развитием вторичного пангипопитуитаризма.

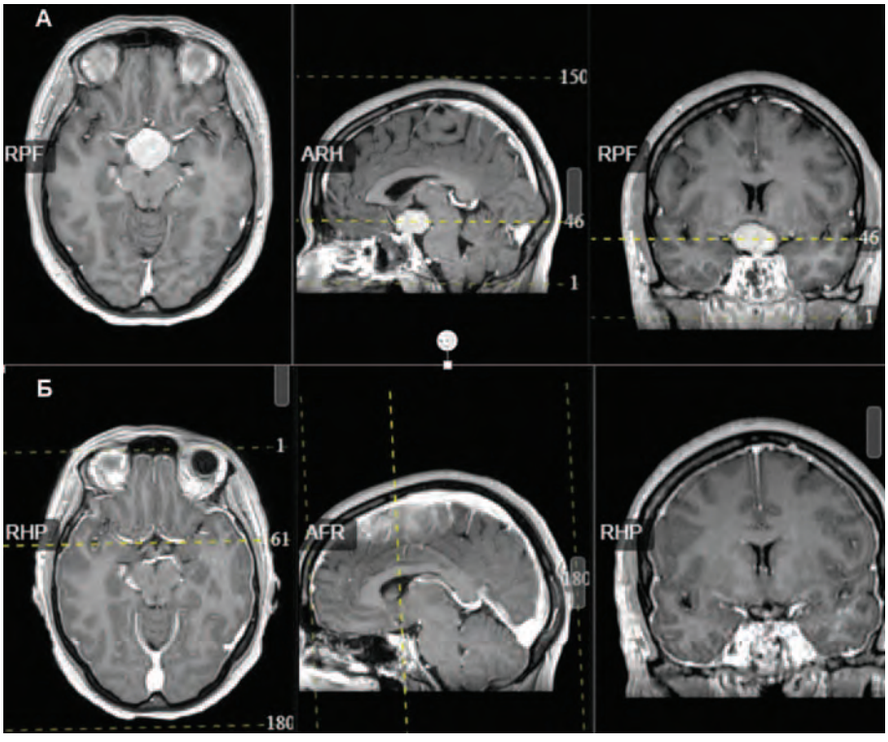


Рис. 3. МРТ головного мозга с в/в контрастным усилением: А — до химиотерапии; Б — после окончания химиотерапии.

Материалы и методы. Пациентка 38 лет осенью 2023 г. отметила увеличение пахового л/у, по данным ПЭТ-КТ размер 36×26 мм, SUVmax 18,3. Выполнена биопсия, установлен диагноз ФЛ бластоидный вариант. При ИГХ исследовании опухолевые клетки экспрессировали CD20, BCL-2, BCL-6, MUM.1, c-MYC, Ki-67 до 90%. Транслокация (14;18)(q32;q21), мутации в гене *TP53* не обнаружены. Данных за поражение костного мозга и ЦНС не получено. Выполнено хирургическое удаление л/у. Так как согласно международным критериям GELF (В-симптомы, поражение ≥3 лимфатических зон с л/у ≥3 см, bulky-поражение, спленомегалия, цитопения, лейкемизация) показания для начала терапии отсутствовали, была выбрана тактика «наблюдай и жди». Однако в июне 2024 г. появились жалобы на головную боль, тошноту и нарушение зрения. По данным МРТ головного мозга обнаружена эндосупраселлярная опухоль 35×18×13 мм гипоталамо-гипофизарной области с вовлечением турецкого седла и ската, супраселлярным ростом ко дну третьего желудочка, компрессией зрительных нервов и хиазмы. Установлено развитие вторичного пангипопитуитаризма. В ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» выполнено эндоскопическое транссфеноидальное частичное удаление опухоли, морфологическая картина соответствовала бластоидному варианту ФЛ (рис. 1, 2).

Результаты и обсуждение. Были проведены 3 курса ХТ R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом. Межкурсовые перерывы протекали с развитием мукозита IV степени, развернутого геморрагического синдрома с поражением слизистых ЖКТ, гиповолемической гипернатриемии (концентрация натрия в крови максимально до 185 ммоль/л, осмолярность крови — до 376,1 мОсм/л), многократной рвоты, интенсивной головной боли, не купирующейся мультимодальной анальгетической терапией, с эпизодами угнетения сознания. На фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) десмопрессином и флудокортизоном, массивной инфузионной терапии гипоосмолярными растворами состояние стабилизировалось. Учитывая длительную панцитопению, 4-й курс ХТ не был проведен. По данным контрольных МРТ ГМ (рис. 3) и ПЭТ-КТ была достигнута полная ремиссия. В настоящее время период наблюдения составляет 13 месяцев. Пациентка продолжает принимать ЗГТ под контролем врача-эндокринолога.

Заключение. Бластоидный вариант ФЛ характеризуется агрессивным течением, которое требует проведения интенсивной ХТ. Поражение гипофиза, выступающего центральным регулятором эндокринной системы, приводит к тяжелым полисистемным осложнениям и является трудной терапевтической задачей, требующей междисциплинарного подхода.

Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н.

КАРДИООНКОЛОГИЯ ДЛЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ: ОПЫТ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО КАРДИООНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Введение. Современные программы противоопухолевой терапии, включая таргетные, иммунопрепараты, клеточные стратегии, направлены на улучшение общей и безрецидивной выживаемости онкогематологических пациентов. Одновременно эти режимы лечения ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий как основной неонкогематологической причины ранней и отдаленной смертности. Применение принципов кардиоонкологии способствует улучшению ближайшего и отдаленного прогноза данной тяжелой, клинически непредсказуемой когорты больных.

Цель работы. Предоставить российскому онкогематологическому сообществу данные о потенциале, возможностях и достижениях отечественной и мировой кардиоонкологической помощи в онкогематологии, в том числе опыт Сеченовского Университета.

Материалы и методы. Доклад будет базироваться на принципах доказательной медицины, отечественных и зарубежных нормативных документах, включая первые Европейские клинические рекомендации по кардиоонкологии 2022 г., Национальные рекомендации НГО, регламентирующие акты ESMO, NCCN, AHA, EHA, Консенсус РКО «Кардиопротекция 2025».

Результаты и обсуждение. Подробно будет обсуждена парадигма кардиоонкологического континуума для онкогематологических больных: принципы стратификации исходного кардиоваскулотоксического риска, меры первичной профилактики у групп высокого риска, протоколы и кратность контрольного мониторинга, критерии диагностики различных сердечно-сосудистых осложнений, ведение пациента при успешном завершении противоопухолевой терапии, немедикаментозные методы сопровождения, возможности цифрового удаленного межкурсового контроля. Кардиоваскулотоксичность будет обсуждаться в свете применяемых в онкогематологии таргетных, иммунопрепаратов; отдельно будет предоставлены кардиоонкологические протоколы для пациентов с запланированной ауто-, алло-ТГСК, CAR-T-клеточной терапией, лучевой терапией. Научно-практический кардиоонкологический центр Сеченовского Университета представит результаты собственного опыта за последние 5 лет, эпидемиологические и прогностические данные, собственные разработки.

Заключение. Междисциплинарный подход, коллаборация онкогематолога и кардиолога являются основой кардиоонкологической помощи и сопровождения онкогематологического больного до, во время активного лечения, в отдаленном периоде. Данная концепция позволяет снизить риск развития кардиоваскулотоксичности, предотвратить изменение режима, доз противоопухолевых агентов, предотвратить увеличение межкурсовых интервалов, предотвратить отмену специфического лечения, что принципиально улучшает как сердечно-сосудистую, так и онкогематологическую выживаемость.

Ионов С.А.[1], Бабаева Ф.Э.[2], Кравченко С.К.[2,3], Липатова А.В.[1]

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ОНКОЛИТИЧЕСКИМИ ВИРУСАМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

[1]Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [3]ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

Введение. Рапамицин, ингибитор mTORC1 через связывание с FKBP12, известен способностью активировать аутофагию и применяется в качестве классического иммуносупрессанта после трансплантации органов и тканей. Рапамицин способен индуцировать клеточный стресс в опухолевых клетках с нарушенными сигнальными путями аутофагии, данный препарат рассматривается в качестве перспективного компонента для комбинации с онколитическими вирусами, такими как вирус везикулярного стоматита (VSV). Рапамицин не только напрямую ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, но и подавляет иммунный ответ против вируса, что приводит к усилению прямого литического действия виротерапии.

Цель работы. Разработать протокол комбинированной терапии рапамицином и онколитическим вирусом везикулярного стоматита для повышения его селективности к опухолевым клеткам *in vitro, ex vivo* и *in vivo* на моделях подкожных ксенографтов из клеток EL-4 в мышах линии C57BL/6, а также из клеток 4T1 в мышах линии Balb/c.

Материалы и методы. *In vitro*: использовались клетки EL-4, 4T1 и HEK293T. Рапамицин применяли в концентрациях 0,6 нМ — 10 мкМ в комбинации с VSV. *In vivo*: подкожные ксенографты

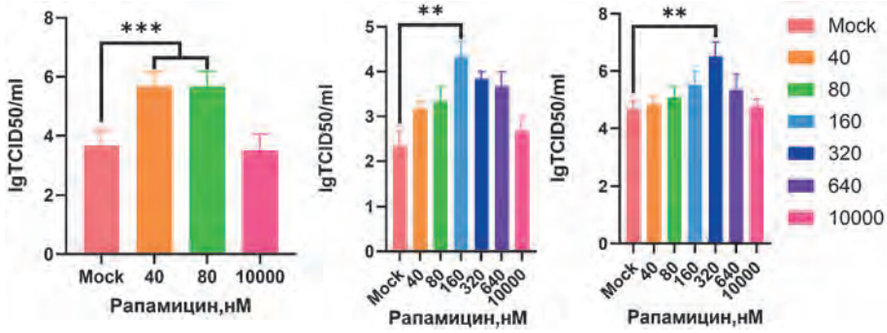


Рис. 1. Репликация VSV на клеточных линиях EL-4(слева), 4T1 (центр) и NDV на клеточной линии 4T1 (справа), обработанных рапамицином в различных концентрациях. Оценка проводилась через 24 часа после заражения VSV и 72 часа после заражения NDV (титрование на клетках HEK293T методом Рида и Менча), ***$p < 0{,}001$, **$p < 0{,}01$, *$p < 0{,}1$

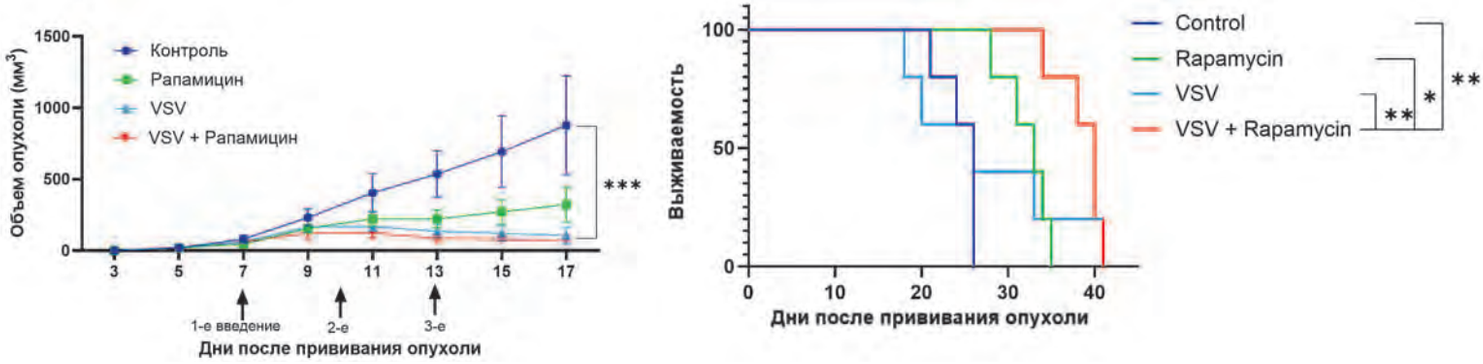


Рис. 2. Динамика роста опухолей EL-4 и кривые выживаемости Каплана — Мейера, ***$p < 0{,}001$, **$p < 0{,}01$, *$p < 0{,}1$

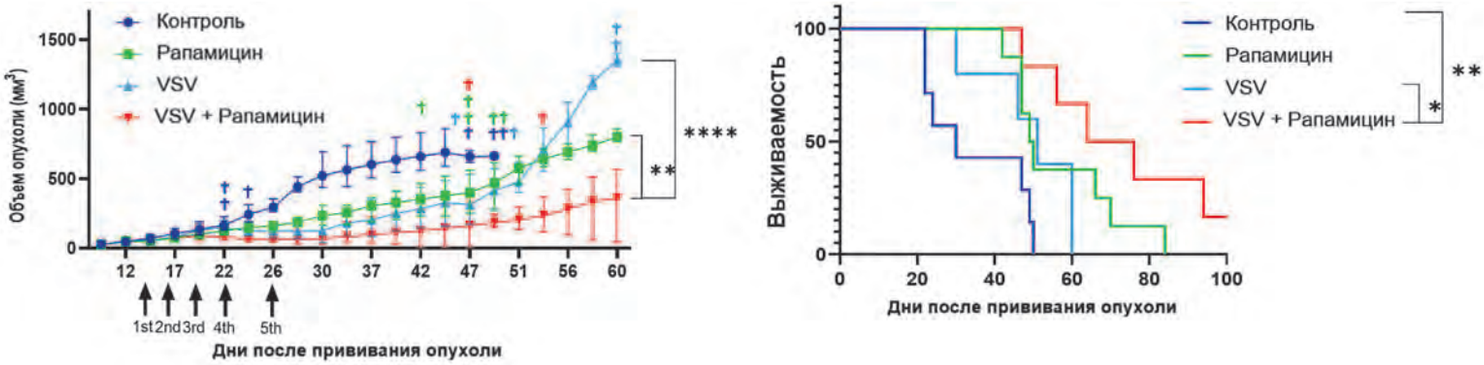


Рис. 3. Динамика роста опухолей 4T1 у мышей, получавших рапамицин, VSV и VSV + рапамицин, и кривые выживаемости Каплана — Мейера. *$p < 0,1$, **$p < 0,01$, ****$p < 0,0001$

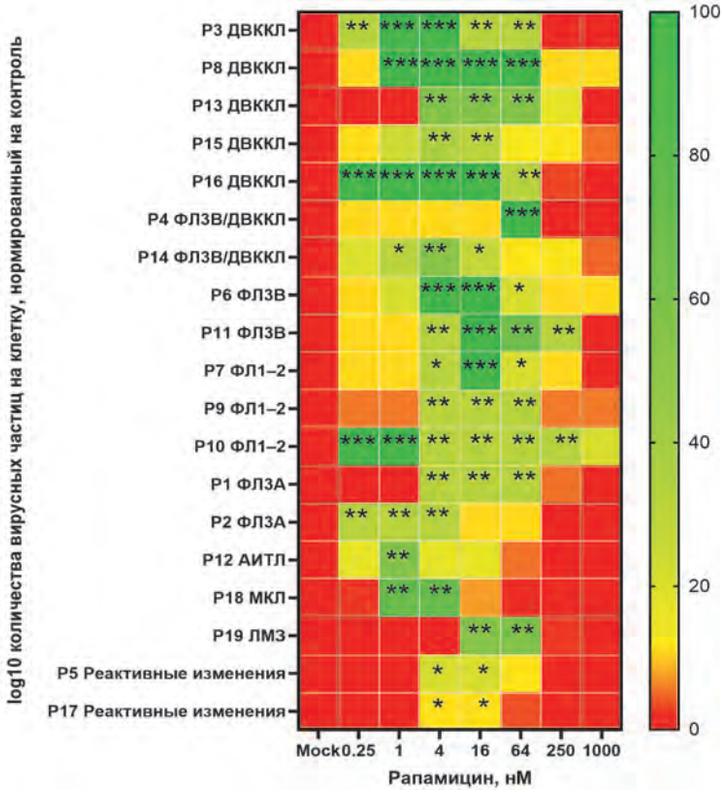


Рис. 4. Репликация VSV на клетках фолликулярной лимфомы, обработанных рапамицином в различных концентрациях. Оценка через 24 часа после заражения путем титрования на клетках HEK293T. Цифры в столбцах представляют количество вирусных частиц на клетку, приведенное к контрольному значению.

ФЛ1–2 — фолликулярная лимфома 1–2-го типа, ФЛ3А — фолликулярная лимфома 3А типа, ФЛ3В — фолликулярная лимфома 3В типа, ДВККЛ — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, АИТЛ — ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома, МКЛ — мантийноклеточная лимфома, ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны

из клеток EL-4 и 4T1; терапия — рапамицин 5 мг/кг (в/брюш. ежедневно), VSV 10^8 в.ч. (3 в/в введения для групп с EL-4, 5 в/о введений для групп с 4T1). *Ex vivo*: клетки из первичного материала биоптатов от пациентов с ЛПЗ обрабатывали рапамицином (0,25–1000 нМ) в комбинации с заражением VSV в различных множественностях (1, 0,1, 0,01).

Результаты и обсуждение. *In vitro* рапамицин существенно усиливал репликацию VSV в клетках линий 4T1 и EL-4 (более чем в 10 раз — рис. 1). *In vivo* на модели EL-4 в иммунокомпетентных мышах линии C57BL/6 монотерапия рапамицином снижала объем опухолей в три раза. Объемы опухолей в группах, получавших монотерапию VSV и комбинированное лечение VSV с рапамицином, статистически не различались. Но при этом анализ кривых выживаемости показал, что мыши, получавшие монотерапию VSV, демонстрировали резкое снижение выживаемости после окончания лечения (рис. 2) в отличие от группы комбинированной терапии. На модели 4T1 комбинированная терапия оказалась значительно эффективнее монотерапии, у одной мыши зафиксирована полная элиминация опухоли (рис. 3). *Ex vivo* на клетках, полученных из первичного материала от пациентов с ЛПЗ, определен диапазон концентраций рапамицина, при которых наблюдается многократное усиление репликации вируса вне зависимости от гистологического диагноза. VSV демонстрирует различную онколитическую активность в тканях разных пациентов, что связано с гетерогенностью опухолевых клеток, различиями внутриклеточного иммунного ответа, а также генетическими и эпигенетическими изменениями в клетках опухоли (рис. 4).

Заключение. Комбинированная терапия рапамицином и онкологическими вирусами значительно повышает селективность вирусов к опухолям, усиливает прямое цитолитическое действие и снижает риск рецидивов на моделях EL-4 и 4T1. Полученные данные подтверждают безопасность и эффективность, создавая основу для клинических испытаний. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-74-10102).

Иругова Э.З., Выборных Д.Э., Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П.

ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ НА ФОНЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с множественной миеломой (ММ) относятся к группе повышенного риска развития тревожно-депрессивных расстройств из-за болевого синдрома, длительной госпитализации, побочных эффектов терапии (астения, бортезомиб-индуцированная полинейропатия — БИПН, диспепсия, алопеция) и осознания неизлечимости заболевания. По данным исследований, клинически значимая тревога и/или депрессия выявляются у 30–60% больных ММ на разных этапах лечения, а при трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) частота психоэмоциональных нарушений может достигать 70%.

Цель работы. Определить частоту тревожно-депрессивных состояний на фоне интенсивной терапии у больных ММ.

Материалы и методы. В исследование включено 105 больных ММ (63 женщины, 42 мужчины; медиана возраста 52 года), проходивших лечение и наблюдение с 2022 по 2024 г. Оценку тревожно-депрессивных состояний осуществляли перед и после ауто-ТГСК, а также на фоне мукозита ротовой полости:

— перед ауто-ТГСК болевой синдром на фоне БИПН отмечали 83 (79%) пациента;

— в период миелотоксического агранулоцитоза (МТА) боли, обусловленные мукозитом ротовой полости, документированы у 57 (54%) пациентов: у 55 — с БИПН, у 2 других боли были связаны только с поражением слизистой рта;

— через 100 дней и через 6 месяцев после ауто-ТГСК болевой синдром (БИПН) сохранялся у 48 (46%) и у 15 (14%) больных соответственно.

Использованы шкалы тревоги и депрессии Бека (ШТБ и ШДБ).

Результаты и обсуждение. Тревога по ШТБ перед ауто-ТГСК отсутствовала у 50 (48%) пациентов. Тревожные проявления различной степени выраженности выявлены у 55 (52%) больных: незначительная — у 33 (31%), средняя — у 15 (14%), высокая — у 7 (7%). В 46% случаев зафиксирована и тревога, и БИПН. В период МТА усиления тревожных проявлений не наблюдалось. Через 100 дней после ауто-ТГСК у 17 (16%) пациентов зафиксирован полный регресс симптомов тревоги, у 7 (7%) — уменьшение их выраженности. Через 6 месяцев после трансплантации тревога незначительной степени сохранялась лишь у 14 (13%) больных (рис. 1). ШДБ перед ауто-ТГСК продемонстрировала отсутствие депрессии у 71 (68%) пациента. У 20 (19%) больных выявлены признаки легкой депрессии, у 8 (7%) — умеренной, у 6 (6%) — тяжелой. В 30% случаев зафиксирована и депрессия, и болевой синдром на фоне БИПН. У 15 (14%) пациентов умеренная/выраженная депрессия сопровождалась тревогой среднего/высокого уровня. В период МТА усугубление тяжести депрессии на фоне присоединения болевого синдрома, ассоциированного с мукозитом ротовой полости, отмечено у 12 (11%) пациентов. Через 100 дней после ауто-ТГСК симптомы легкой депрессии сохранялись лишь у 7 (7%) больных, через 6 месяцев — у 1 (1%) (рис. 2).

Заключение. Тревожно-депрессивные состояния встречаются более чем у половины больных ММ, получающих интенсивную терапию. Наиболее выраженные эмоциональные нарушения наблюдаются на предтрансплантационном этапе и в период МТА. После ауто-ТГСК отмечается снижение выраженности симптомов, обусловленное уменьшением соматического дистресса и стабилизацией клинического состояния. Необходима системная психоэмоциональная поддержка пациентов с ММ на всех этапах лечения.

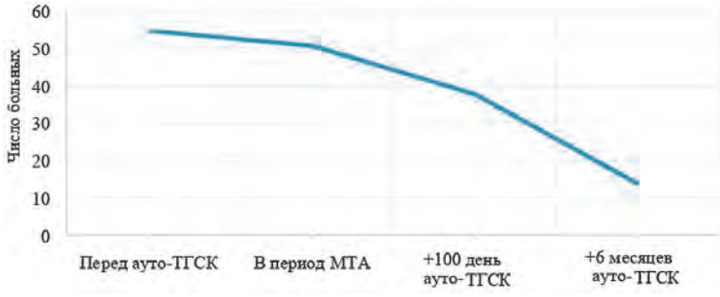


Рис. 1. Изменение частоты тревожных проявлений в зависимости от этапа лечения

Рис. 2. Изменение частоты депрессивных проявлений в зависимости от этапа лечения

Исинова Г.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Латышкевич О.А.[1], Махиня С.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ГИПОМЕТИЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИНГИБИТОРОМ BCL-2 У БОЛЬНЫХ С ДЕБЮТОМ ОМЛ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

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

Введение. Гипометилирующая терапия в сочетании с ингибитором BCL-2 имеет преимущество по сравнению со стандартными подходами для больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) из группы неблагоприятного прогноза в общей популяции, однако возможность применения подобных программ у беременных не изучена.

Цель работы. Оценить токсичность, эффективность и долгосрочные результаты гипометилирующей терапии в сочетании с ингибитором BCL-2 у больных с дебютом ОМЛ на фоне беременности.

Материалы и методы. С марта 2022 по февраль 2025 г.в исследование было включено 6 беременных в возрасте от 21 до 40 лет (медиана (Me) 34 года) с ОМЛ. У всех больных диагноз установлен во II триместре (14–22 недели (нед.), Me 19,5). Клинико-лабораторные характеристики ОМЛ в дебюте заболевания представлены в табл. 1, схемы терапии — в табл. 2. Терапия по программе Aza + Ven была проведена 4 больным, среди которых двое были с первично-рефрактерной формой после индукции по программе «7 + 3». В первом случае курс Aza + Ven был начат через 12 дней после успешного родоразрешения (срок 33 нед.), во 2-м — через 2 дня после антенатальной гибели плода. Двум больным терапия Aza + Ven была проведена в 1-й линии на сроке беременности 18 нед.: в 1-м случае наблюдалась прогрессия гиперлейкоцитоза, в связи с чем терапия прервана на 14-й день; в другом — проведено 3 курса Aza + Ven. Одной больным с первично-рефрактерной формой после программы «7 + 3» курс Aza + Ven проведен на сроке беременности 28 нед., после родоразрешения на 34 нед. выполнена смена программы на Dac + Ven (10-дневный Dac). В одном случае больным была проведена терапия по программе Dac + Ven (5-дневный Dac) на сроке беременности 27 нед., однако на 2-й день терапии была констатирована антенатальная гибель плода. Терапия была возобновлена через 10 дней после родоразрешения.

Результаты и обсуждение. Частота достижения ремиссии составила 50% (n = 3). МОБ-негативный статус был достигнут у 1 больным. Me достижения ремиссии составила 2,26 мес. (0,91–2,49), Me количества курсов — 2 (1–4). Частота рефрактерных форм составила 50% (n = 3), при этом в 1 случае терапия оказала сдерживающий эффект и позволила пролонгировать беременность с 18 до 34 нед. и успешно родоразрешить больную. На сроках беременности 28–34 нед. (Me 33,5 нед.) рождено 4 детей, из них в 2 случаях родоразрешение проводилось после специфической терапии. Антенатальная гибель плода была зарегистрирована у единственной больным, кому проводилась терапия Dac + Ven на фоне беременности (27 недель) на 2-й день терапии. Всем больным с ремиссией и 1 больной с рефрактерной формой ОМЛ была выполнена алло-ТГСК. В настоящее время живы 3 больных, у 2-х из них сохраняется МОБ-негативная ремиссия заболевания. У одной больной с рефрактерной формой проводится сдерживающая терапия. Трехлетняя общая выживаемость составила 50%. Ранней смертности среди беременных не отмечено. Анализ токсичности представлен в табл. 3.

Заключение. Гипометилирующая терапия в сочетании с венетоклаксом продемонстрировала эффективность в группе больных ОМЛ с неблагоприятным прогнозом на фоне беременности. Программа Aza + Ven с приемлемым профилем токсичности позволяет пролонгировать беременность в случае первично-рефрактерных форм ОМЛ.

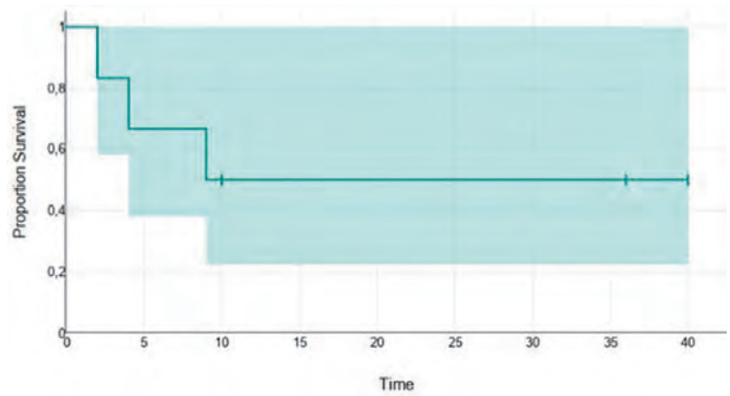


Рис. Общая выживаемость

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных до начала гипометилирующей терапии в сочетании с ингибитором BCL-2

Показатель	
Возраст, медиана (диапазон), лет	34 (21–40)
Срок беременности на момент диагностики ОМЛ, нед. (триместр)	19,5 (14–22)
Срок беременности на момент начала гипометилирующей терапии в сочетании с ингибитором BCL-2 (*n* = 4), нед. (триместр)	22,5 (18–28)
Лейкоциты, медиана (диапазон), ×10⁹/л	5,33 (1,52–68)
Тромбоциты, медиана (диапазон), ×10⁹/л	79 (9–256)
Бластные клетки	
В костном мозге, медиана (диапазон), %	48,8 (24,8–94)
В периферической крови, медиана (диапазон), %	30,5 (11–46)
Нейролейкемия в дебюте ОМЛ, *n* (%)	1 (16)
Цитогенетические характеристики	
· Нормальный кариотип, *n* (%)	1 (16)
· Моносомия *7*, *n* (%)	1 (16)
· inv (3)(q21q26), *n* (%)	1 (16)
· t(3;3)(q21q26) и моносомия *7*, *n* (%)	2 (32)
· t(4;5)(q12;q35), *n* (%)	1(16)

Таблица 2. Схемы гипометилирующей терапии в сочетании с ингибитором BCL-2

Программа	Режим введения
Aza + Ven	азацитидин 75 мг/м² 1–7 дни, венетоклакс день 1 — 100 мг, день 2 — 200 мг, дни 3–28 — 400 мг
Dac + Ven (5-дневный Dac)	децитабин 1–5 дни 20 мг/м², венетоклакс день 1 — 100 мг, день 2 — 200 мг, дни 3–28 — 400 мг
Dac + Ven (10-дневный Dac)	децитабин 1–10 дни 20 мг/м², венетоклакс день 1 — 100 мг, день 2 — 200 мг, дни 3–28 — 400 мг

Таблица 3. Осложнения на фоне терапии

Осложнения	Характеристики
Гематологическая токсичность	· Длительность МТА*, медиана 21 день (9–51)
	· Длительность тромбоцитопении**, медиана 27,5 дня (16–39)
Инфекционные осложнения	Пациентка № 1: *E. coli* сепсис, *Herpes labialis*
	Пациентка № 2: пневмония, ассоциированная с *Mycoplasma pneumoniae*
	Пациентка № 3: вероятный инвазивный аспергиллез легких, герпетическое поражение кожи перианальной области с вторичным инфицированием
	Пациентка № 4: гингивит
	Пациентка № 5: грипп А
*Лейкоциты менее 1×10⁹/л, ** тромбоциты менее 50×10⁹/л.	

Исраилова И.Л.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Нестерова Е.С.[1], Северина Н.А.[1], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1], Двирнык В.Н.[1], Большаков И.В.[1], Ковригина А.М.[1], Гальцева И.В.[1], Никифорова К.А.[1], Обухова Т.Н.[1]

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ «ПОРТРЕТ» ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

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

Введение. Согласно мировым данным циркуляция опухолевых клеток в крови при фолликулярной лимфоме (лейкемизация, ЛФЛ) диагностируется в 4–23% случаев. В рутинной клинической практике комплексное обследование, включающее одновременное проведение иммунофенотипирования и молекулярно-генетических исследований крови и костного мозга, проводится крайне редко, что существенно снижает выявляемость данной формы ФЛ. Молекулярно-генетический «портрет» данного варианта ФЛ не изучен, а прогноз до настоящего времени не определен. Согласно небольшому опыту ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ [Нестерова, 2017 г.] стандартные курсы иммунохимиотерапии (ИХТ) при ЛФЛ малоэффективны, тогда как наиболее эффективны высокодозные режимы (ВХТ). Малый опыт и противоречивость единичных международных данных подчеркивают актуальность изучения ЛФЛ.

Цель работы. Изучить молекулярно-генетические характеристики ФЛ с лейкемизацией, сопоставить с клинико-лабораторными характеристиками и оценить прогноз заболевания.

Материалы и методы. Из 467 больных ФЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2009–2025 гг., у 55 (12%) выявлена лейкемизация. В 18 (20%) случаях проведено высокопроизводительное секвенирование *IGHV*, *TP53* (4–10-й экзоны), *EZH2* (16-й, 18-й экзоны), ПЦР с капиллярным электрофорезом *NOTCH1* (p.Pro2514Argfs4); оценка клональности по BIOMED-2.

Результаты и обсуждение. В анализ включено 12 женщин и 6 мужчин с Me возраста 54 года (33–78). Me времени от появления первых опухолевых симптомов до начала терапии составила 6 месяцев (1–24). В-клеточная клональность в крови и костном мозге до начала терапии была обнаружена у всех больных. Лейкоцитоз в дебюте заболевания выявлен у 6 (33%) больных, Me количества лейкоцитов — 44,62×10⁹/л ((9,62–149,85)×10⁹/л), во всех случаях в сочетании с повышением ЛДГ. Мутированный вариант *IGHV* при ЛФЛ выявлен в 16 (89%) случаях, сочетание с реаранжировкой гена BCL2 — у 81%. В 10 (56%) случаях степень гомологии *IGHV* с герминальной последовательностью была менее 90%. Преобладали семейства *IGHV3* и *IGHV4*, различий по степени гомологии не выявлено. Мутации в гене *EZH2* обнаружены в 1 (5%) случае (p.Y646H — 1,5%), в генах *NOTCH1* и *TP53* — в 0%. При проведении ВХТ у всех больных ЛФЛ (12/12) достигнута МОБ-негативная ремиссия при медиане наблюдения 19 месяцев.

Заключение. Для ЛФЛ характерно быстрое прогрессирование опухоли, сочетающееся в большинстве случаев с увеличением концентрации ЛДГ и у 33% больных проявляющееся нарастанием лейкоцитоза и лимфоцитоза. Лейкемизация чаще встречается при классической ФЛ с реаранжировкой гена *BCL2* (81%). Для данного варианта характерно преобладание мутаций в IGHV (89%) со снижением степени гомологии герминальной последовательности IGHV менее 90% (56%), крайне редко выявляются мутации в гене *EZH2* (5%) и не обнаруживаются мутации в генах *NOTCH1* и *TP53*. Полученные результаты указывают на уникальные молекулярно-генетические характеристики опухоли, требующие дальнейшего изучения. Проведение риск-адаптированной терапии больных ФЛ в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, который направлен на достижение МОБ-негативности.

Исхаков Э.Д.[1], Оразханов Д.О.[2], Нигматова М.С.[2], Латипова Н.Р.[2], Султанова У.А.[2], Юнусова З.Д.[2], Абдурахманова Н.Р.[2], Кодирова И.Т.[2], Фарманкулов А.У.[2], Ачилова О.У.[2], Арзуметов К.Т.[2]

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ: 20-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

[1]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз; [2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана

Введение. В работе представлен анализ 20-летнего опыта РСНПМЦ гематологии по ведению 48 беременных пациенток с впервые выявленными острыми лейкозами. Возраст пациенток составил 18–25 лет (медиана 21,5). Нозологический спектр включал: ОЛЛ — 33,3% (16), ОМЛ — 59,1% (26), ОПЛ — 12,5% (6).

Цель работы. Разработать и усовершенствовать тактику ведения беременных пациенток с первично выявленными острыми лейкозами.

Материалы и методы. В период с 2006 по 2025 год в РСНПМЦ гематологии МЗ РУз наблюдались 48 пациенток с первично выявленными острыми лейкозами, у которых заболевание развилось в период их беременности. Возраст варьировал от 18 до 25 лет, медиана составила 21,5 года.

Результаты и обсуждение. В зависимости от срока беременности и клинической ситуации выделены основные тактические подходы.

1. Прерывание беременности в I триместре.

У 3 пациенток (ОЛЛ, ОМЛ, ОПЛ) беременность прервана на сроке 12–14 недель с последующим проведением полнодозной химиотерапии. Две пациентки достигли длительной ремиссии (9 и 16 лет), одна погибла от резистентного рецидива ОМЛ.

2. Родоразрешение в III триместре без выполнения химиотерапии.

У 6 пациенток (5 ОМЛ и 1 ОЛЛ) беременность завершена на сроках 32–38 недель под прикрытием тромбоконцентрата, затем начато цитостатическое лечение.

3. Антенатальная гибель плода на фоне химиотерапии.

У 6 пациенток (4 ОМЛ, 2 ОЛЛ) со сроками 19–29 недель и изначальной гипотрофией плода после начала программной терапии произошла внутриутробная гибель плода. В одном случае родился недоношенный ребенок (весом 900 г), умерший через несколько часов.

4. Летальность.

Общая смертность составила 20,8% (10 пациенток).

До начала терапии умерли 5 больных (ОМЛ, ОПЛ).

Индукционная смертность — 14,5% (7 пациенток): геморрагический инсульт (1 случай) и септический шок (6 случаев). У одной пациентки с ОПЛ на 32 неделе на фоне ATRA + ATO развилось фатальное кровоизлияние, однако ребенок был спасен путем экстренного кесарева сечения.

5. Химиотерапия во II–III триместре.

У 22 пациентки (45,8%) проведена полнодозная программная химиотерапия (ОЛЛ — по BFMT без L-аспарагиназы; ОМЛ — протокол 7 + 3; ОПЛ — AIDA). У всех достигнута полная ремиссия с последующим успешным родоразрешением. Все 22 новорожденных здоровы, срок наблюдения — от 2 месяцев до 20 лет.

Применение химиотерапии сопровождалось миелотоксическим агранулоцитозом (8–16 дней), требующим интенсивной сопроводительной терапии, включающей трансфузии тромбоконцентрата (6–10 доз), эритроцитов (5–10 доз), плазмы, альбумина и многоэтапную антимикробную терапию.

Заключение. 1. В I триместре беременность должна быть прервана с незамедлительным началом химиотерапии.

2. При сроке 32–38 недель и жизнеспособном плоде предпочтительно досрочное родоразрешение.

3. Изначальная гипотрофия плода повышает риск антенатальной гибели при химиотерапии.

4. Во II–III триместре при нормальном развитии плода необходимо проведение полнодозной терапии, при котором родоразрешение становится безопасным.

5. Показатели индукционной смертности сопоставимы с общемировыми данными.

Итов А.Б., Казакова А.Н., Гуржиханова М.Х., Абасов Р.Х., Зеркаленкова Е.А., Масчан М.А.

АЛГОРИТМ ДЕТЕКЦИИ ИЗВЕСТНЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ *TP53* ИЗ ДАННЫХ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Мутации в гене *TP53* — редкое и крайне неблагоприятное генетическое событие у детей с онкогематологическими заболеваниями (2–3% при ОЛЛ и 1–2% при ОМЛ). Часть этих мутаций может иметь герминальный характер и быть проявлением синдрома Ли — Фраумени. Раннее обнаружение патогенных вариантов в гене *TP53* важно для определения группы высокого риска, а подтверждение герминального статуса определяет выбор донора при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и оценку рисков вторичных опухолей. Секвенирование полного генома (ПГС) — современный и эффективный метод для комплексного генетического тестирования, включая определение статуса *TP53*. Однако обработка и анализ полученных данных требуют значительных временных затрат.

Цель работы. Разработать и апробировать алгоритм для рутинной детекции известных вариантов в гене *TP53* из данных ПГС.

Материалы и методы. Исследование включало 2294 проспективных и ретроспективных образца от 2212 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проходивших молекулярно-диагностическое исследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». Пробоподготовка для ПГС проводилась с использованием набора MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep Set. Секвенирование ДНК выполнялась на платформе DNBSEQ-T7 со средним покрытием ×100. Все генетические варианты, прошедшие фильтрацию по качеству, загружались в базу данных ПГС ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» «VariantLookUp». Для быстрой детекции мутаций в гене *TP53* из данных ПГС был разработан специальный алгоритм (рис.). Герминальный статус выявленных вариантов исходя из доступности материала (КМ/ПК в ремиссии, буккальный эпителий, ногти) оценивался методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Разработанный алгоритм выявил 59 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *TP53* у 57 (2,5%) пациентов: 10 с ОМЛ, 1 с МДС с избытком бластов, 2 с MPAL, 3 с Т-ОЛЛ и 42 с В-ОЛЛ. Среди последних 9 пациентов имели В-лимфобластную лимфому с перестройками гена *cMYC*, у оставшихся цитогенетический профиль оказался гетерогенным с преобладанием гипоплоидного (n = 8) и гиперплоидного (n = 8) кариотипов. Большинство выявленных вариантов были сосредоточены в ДНК-связывающем домене (n = 58), один вариант — в домене тетрамеризации. Среди вариантов 44 являлись миссенс-мутациями, 9 — со сдвигом рамки считывания, 4 — нонсенс-мутациями, и 2 — мутациями в донорском сайте сплайсинга. Герминальный статус проверен у 38 пациентов (67%). Соматические мутации выявлены у 30, герминальные — у 8 пациентов. Герминальные мутации обнаружены у 1 пациента с вторичным ОМЛ с комплексным кариотипом (пациент после ПХТ нейробластомы), 1 пациента с МДС с комплексным кариотипом (после ПХТ рабдомиосаркомы и остеосаркомы), 6 пациентов с В2-ОЛЛ (3 — с гиперплоидными кариотипами, 3 — с гипоплоидными кариотипами).

Заключение. Разработанный алгоритм высокоэффективен в обнаружении известных патогенных вариантов в гене *TP53* у детей с онкогематологическими заболеваниями. Это делает его перспективным инструментом для первичной обработки данных ПГС для раннего выявления групп пациентов высокого риска.

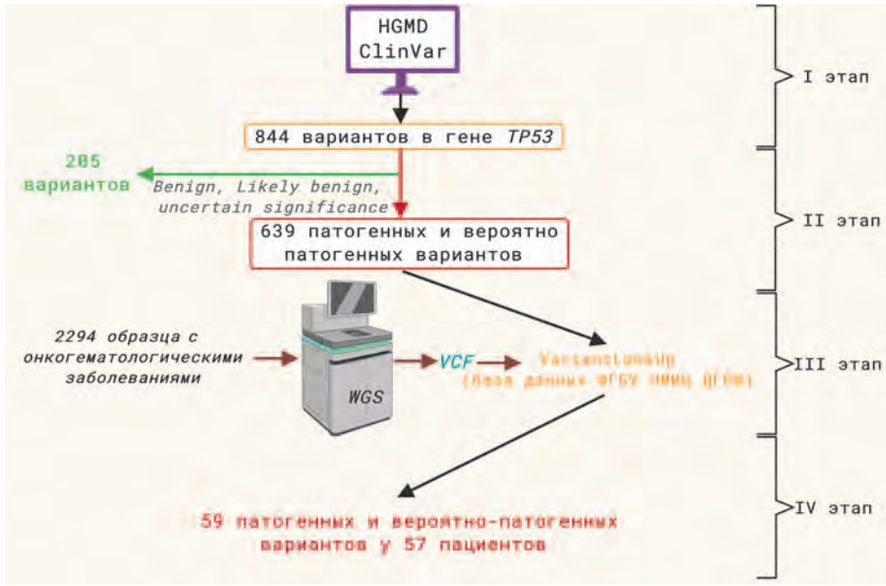


Рис. Алгоритм поиска патогенных вариантов в *TP53* в данных ПГС: этапы разработки. I этап — из HGMD и ClinVar выгружены все известные варианты в гене *TP53*; II этап — с помощью OMIM, COSMIC и Varsome идентифицированы патогенные и вероятно патогенные варианты; III этап — отобранные варианты интегрированы в локальную базу VariantLookUp. IV этап — выгрузка из базы пациентов, у которых выявлены интегрированные варианты в гене *TP53*

Кандрашина С.С.[1], Шерстюкова Е.А.[1], Костин А.И.[2], Семенова Ю.Р.[2], Сергунова В.А.[1]

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭРИТРОЦИТОВ МЕТОДОМ АСМ ПОСЛЕ ТЕХНОЛОГИИ ПАТОГЕНРЕДУКЦИИ И ВЫЯВЛЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО УРОВНЯ КИСЛОРОДА ПО КИНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИЗМЕНЕНИЯ АФК

[1]ФНКЦ РР; [2]ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. Использование цельной (консервированной) крови О группы с низкими титрами анти-А и анти-В антител в качестве стартовой коррекции массивной кровопотери улучшает выживаемость пациентов. Применение технологии патогенредукции (ПР) снижает инфекционные риски и улучшает иммунологическую безопасность цельной крови, однако требует оценки возможного влияния на морфологию и механические свойства эритроцитов. Известно, что повреждение мембраны может определяться не только технологической обработкой, но и уровнем кислорода, формирующим баланс между образованием и нейтрализацией активных форм кислорода (АФК). Проведение *in vitro* анализа эритроцитов с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ) после применения новой технологии обработки крови с математической моделью изменения кинетики АФК позволят комплексно оценить механизмы мембранного повреждения и определить оптимальные условия хранения крови.

Цель работы. Комплексно изучить влияние новой технологии патогенредукции крови и определить оптимальный уровень кислорода по кинетической модели образования АФК на морфофункциональную сохранность эритроцитов с использованием АСМ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы консервированной крови, заготовленной от 20 доноров. Сравнительная оценка проведена в 2 группах: консервированная лейкоредуцированная кровь (контрольная группа) и консервированная лейкоредуцированная кровь, заготовленная по модифицированной технологии с использованием патогенредукции. Хранение осуществлялось 7 суток при 4–6 °С. Морфология и механические свойства эритроцитов оценивались методом АСМ с анализом формы клеток, структуры цитоскелета и модуля Юнга. Для создания кинетической модели были проведены эксперименты по длительному хранению эритроцитов (29 дней хранения) в стеклянных пробирках в условиях нормоксемии и аноксемии.

Результаты и обсуждение. АСМ показала, что ПР не приводит к выраженному повреждению клеток: доля дискоцитов на 7-е сутки составляла 80 ± 7%, параметры цитоскелета и модуль Юнга оставались стабильными, гематологические показатели сохранялись в физиологических пределах. При хранении эритроцитов в открытых (нормоксемия) и закрытых (аноксемия) пробирках наблюдался сильный гемолиз (~30% к 29-му дню хранения) и выраженные морфологические изменения. Математическая модель показала, что скорость образования АФК описывается параболической функцией и имеет минимум — то есть оптимальный уровень кислорода. Таким образом, слишком высокая и слишком низкая концентрации кислорода одинаково усиливают окислительный стресс, тогда как умеренная гипоксемия обеспечивает минимальное накопление АФК (Концентрация O_2нормоксем. > Концентрация O_2пакет > Концентрация O_2аноксем.) и, следовательно, наименьшее повреждение мембран клеток.

Заключение. Проведенная работа показала, что технология ПР обеспечивает сохранность морфологии, параметров цитоскелета и механических свойств эритроцитов, что подтверждено данными АСМ. Анализ кинетической модели образования АФК выявил существование оптимального уровня кислорода, при котором скорость окислительного повреждения минимальна.

Кашлакова А.И.[1], Дроков М.Ю.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Кузьмина Л.А.[1], Суримова В.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ВНЕ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

Введение. Стандартные подходы к лечению пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) не предполагают выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) вне ремиссии заболевания. Алло-ТГСК вне ремиссии ОМЛ демонстрирует крайне неудовлетворительные результаты, оставаясь тем не менее единственным способом излечения у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания (Р/Р ОМЛ).

Цель работы. Проанализировать результаты алло-ТГСК, выполненной у пациентов с Р/Р ОМЛ вне ремиссии заболевания.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России алло-ТГСК вне ремиссии заболевания была выполнена 10 пациентам с Р/Р ОМЛ. В зависимости от соматического статуса и статуса основного заболевания пациентам проводили последовательное кондиционирование (ПСК), кондиционирование в режиме пониженной интенсивности (КПИ) или в миелоаблативном режиме (МАК).

Результаты и обсуждение. Алло-ТГСК была выполнена 5 пациентам с рецидивом ОМЛ, 5 — с первичной рефрактерностью, которую констатировали при отсутствии полной ремиссии (ПР) после 2 курсов противоопухолевой терапии. У 70% пациентов (n = 7) исходно определяли неблагоприятные генетические нарушения, 30% пациентов (n = 3) принадлежали к группе промежуточного прогноза. У всех 10 пациентов на момент алло-ТГСК в костном мозге (КМ) определяли более 5% бластных клеток, медиана 14,4% (5,2–92,4). 70% пациентов (n = 7, медиана возраста 46 лет (28–63), выполнили ПСК, 10% (n = 1, возраст — 40 лет) — МАК, КПИ провели 20% пациентов (n = 2, возраст 20 и 38 лет). Коротко анамнестические данные приведены в таблице. У 80% пациентов (n = 8) на +1 месяц после алло-ТГСК была достигнута ПР, 20% (n = 2) не ответили на лечение. Рецидив развился суммарно у 5 из 8 пациентов. Медиана дней от момента достижения ПР после алло-ТГК до развития рецидива составила 31 день (20–805). Пациентка № 3 после алло-ТГСК получала поддерживающую терапию гилтеритинибом, чем, вероятно, обусловлена длительность ее ПР. Пациентка № 9 после развития рецидива получила комбинированную CAR-T-терапию в Китае (анти-CD33, анти-CLL и анти-CD38$^-$153z) и остается в ПР по настоящее время. Из 10 трансплантированных пациентов погибли семеро (5 из них — в первые полгода после алло-ТГСК): 5 — в прогрессии заболевания, 2 — от инфекционных осложнений (рис. 1). 1-летняя общая выживаемость от момента алло-ТГСК составила 34% (рис. 2).

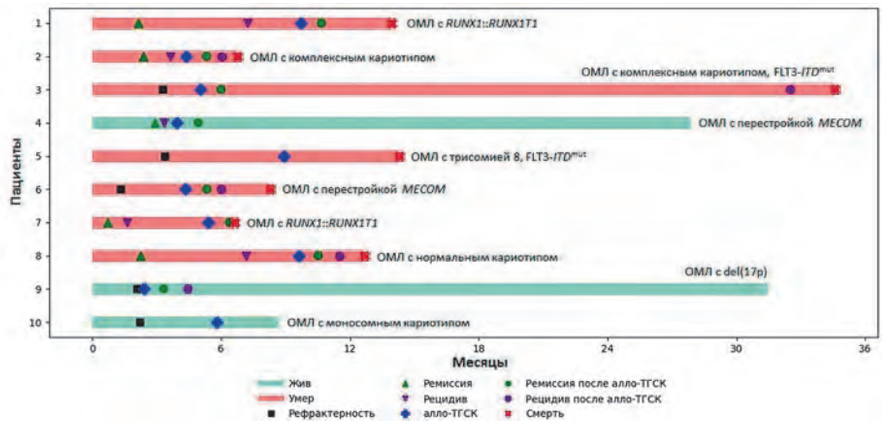


Рис. 1. Анамнез заболевания и результаты алло-ТГСК

Заключение. Алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ вне ремиссии заболевания демонстрирует крайне низкие показатели выживаемости при использовании типовых

подходов. Ни один из режимов кондиционирования (ПСК, МАК, КПИ) не продемонстрировал своего преимущества. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки новых терапевтических алгоритмов при выполнении алло-ТГСК у пациентов с Р/Р ОМЛ.

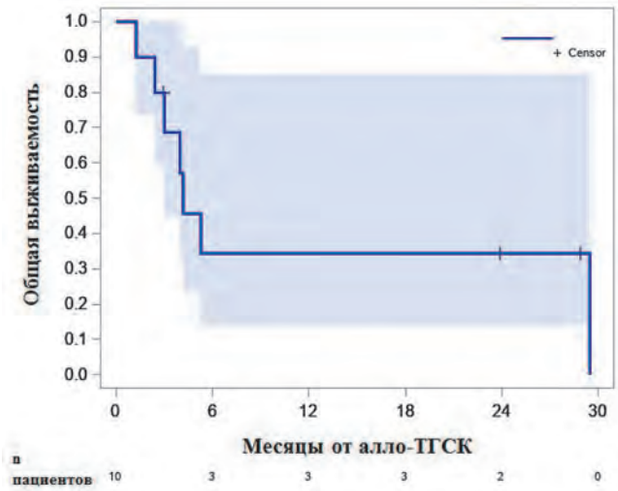


Рис. 2. Общая выживаемость от момента алло-ТГСК

Таблица. Клинико-анамнестические данные

Номер пациента	Диагноз	Бластные клетки в КМ перед алло-ТГСК, %	Кондиционирование
1	ОМЛ с RUNX1::RUNX1T1	92,4	ПСК (HAM-RIC)
2	ОМЛ с комплексным кариотипом	84,6	ПСК (HAM-RIC)
3	ОМЛ с комплексным кариотипом, FLT3-ITDmut	13,2	ПСК (FLARIda-RIC)
4	ОМЛ с перестройкой MECOM	10,8	ПСК (HAM-RIC)
5	ОМЛ с трисомией 8, FLT3-ITDmut	10,8	КПИ
6	ОМЛ с перестройкой MECOM	44	ПСК (HAM-RIC+GO)
7	ОМЛ с DEK::NUP214	17	ПСК (HAM-RIC)
8	ОМЛ с нормальным кариотипом	15,6	ПСК (HAM-RIC)
9	ОМЛ с del(17p)	5,3	КПИ

Примечания к таблице: HAM — высокие дозы цитарабина + митоксантрон; RIC (от англ. reduced intensity regimen — кондиционирование в режиме пониженной интенсивности, КПИ); FLARIda — флударабин + цитарабин + идарубицин; GO — гемтузумаб озогамицин.

Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Марьина С.А., Менделеева Л.П.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МАЛОИЗМЕРЯЕМОЙ И ИЗМЕРЯЕМОЙ ФОРМ СИСТЕМНОГО AL-АМИЛОИДОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. AL-амилоидоз (AL-A) является жизнеугрожающим заболеванием, эффективность терапии которого напрямую зависит от точной оценки опухолевой нагрузки и мониторинга гематологического ответа. У 10–20% пациентов диагностируется малоизмеряемая форма заболевания, характеризующаяся низким уровнем циркулирующего парапротеина. Отсутствие надежных лабораторных маркеров для этой группы создает серьезные диагностические и прогностические трудности в оценке ответа на терапию и определении тактики ведения, что и обуславливает актуальность нашего исследования.

Цель работы. Сравнить клинико-лабораторные характеристики и исходы пациентов с малоизмеряемой и измеряемой формами AL-A.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 108 пациентов с впервые диагностированным AL-A с медианой возраста 62 (37–75) года. Пациенты разделены на 2 группы:

• Группа 1 (n = 20) — пациенты с малоизмеряемой формой AL-A (разница свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в сыворотке < 50 мг/л и интактный парапротеин <10 г/л).

• Группа 2 (n = 88) — «измеряемая» форма (разница СЛЦ >50 мг/л или парапротеин >10 г/л).

Всем пациентам проведено клинико-лабораторное обследование, включая иммунохимическое исследование и 10-цветную проточную цитофлуориметрию КМ.

Результаты и обсуждение. Малоизмеряемая форма AL-A диагностирована у 18,5% пациентов. Статистических различий в частоте поражения внутренних органов между группами не выявлено. При малоизмеряемой форме достоверно реже наблюдали тяжелое поражение сердца (стадия III по классификации Mayo). Стадия IIIa диагностирована в 16,7% случаев в группе 1 против 33,4% в группе 2. Различий в числе плазматических клеток (ПК) в КМ при цитологическом исследовании не получено, медиана составила 3,4% (4–20) и 5,2% (0–20), p = 0,36. Однако доля аберрантных ПК среди ПК по результатам проточной цитофлуориметрии была достоверно ниже у пациентов с малоизмеряемой формой заболевания — медиана 70% против 92,2%, p = 0,01. При малоизмеряемой форме отсутствовала корреляция между концентрацией вовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов и долей аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток и ПК (p_1 = 0,6, p_2 = 0,97), тогда как при «измеряемом» заболевании корреляция была статистически значимой (p = 0,003). Различий по частоте и выраженности экспрессии определяемых дифференцировочных антигенов между группами не получено. Частота достижения клинического ответа не отличалась у пациентов с малоизмеряемой и измеряемой формой AL-A: улучшение функции хотя бы одного вовлеченного жизненно важного органа в 1-й группе наблюдалось у 8 (42,1%) больных, во 2-й — у 39 (47%), p = 0,59. Однако, несмотря на сопоставимую 4-летнюю общую выживаемость между группами, 4-летняя выживаемость без клинической прогрессии у «малоизмеряемых» больных была достоверно ниже: 23% против 47% (p = 0,04).

Заключение. Малоизмеряемая форма AL-A ассоциирована с менее частым тяжелым поражением сердца. Худшие результаты по стабилизации функции органов при сходном гематологическом контроле могут быть объяснены ненадежностью стандартных иммунохимических критериев гематологического ответа у «малоизмеряемых» больных.

Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Менделеева Л.П.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ ПРИ МАЛОИЗМЕРЯЕМОЙ ФОРМЕ AL-АМИЛОИДОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У 8,7–20% пациентов с системным AL-амилоидозом (AL-A) диагностируют малоизмеряемую форму заболевания, при которой стандартная оценка эффективности терапии по иммунохимическим параметрам затруднена. В таких случаях для оценки ответа применяют модифицированные критерии, а при исходной разнице свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов менее 20 мг/л единственным критерием ответа может стать только отсутствие минимальной резидуальной болезни (МРБ-негативность).

Цель работы. Оценить значение многоцветной проточной цитофлуориметрии костного мозга (КМ) для диагностики и оценки эффективности терапии при малоизмеряемой форме AL-A.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 20 пациентов с впервые диагностированной малоизмеряемой формой AL-A (разница СЛЦ <50 мг/л, интактный парапротеин <10 г/л). Методом 10-цветной проточной цитофлуориметрии определяли процент аберрантных плазматических клеток (ПК) среди всех

Таблица. Иммунохимические характеристики и данные проточной цитофлуориметрии КМ у пациентов с малоизмеряемой формой AL-амилоидоза (n = 20)

Параметр	Значения
• Число пациентов с интактным парапротеином, n (%)	12 (60%)
• Число пациентов с интактным парапротеином > 10 г/л, n (%)	0
• Содержание интактного парапротеина в сыворотке крови, Me (диапазон), г/л	4,25 (1,2-7,7)
Тип вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов, n (%)	
λ	13 (65%)
κ	7 (35%)
Концентрация вовлеченной СЛЦ, Me (диапазон), мг/л:	
λ	52,1 (29,8-66,9)
κ	45,2 (11,5-73,8)
dСЛЦ, Me (диапазон), мг/л	25,5 (-21-46,68)
Число пациентов с dСЛЦ <20 мг/л, n (%)	5 (25%)
Число пациентов с отрицательной dСЛЦ, n (%)	2 (10%)
Миелограмма	
Содержание плазматических клеток в костном мозге, Me (диапазон), %	3,4 (4-20)
Проточная цитофлуориметрия	
Доля аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток в костном мозге, Me (диапазон), %	0,39 (0,04-4,52)
Доля аберрантных ПК среди ПК в костном мозге, Me (диапазон), %	70 (19,2-99,3)

Примечание: dСЛЦ – разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ иммуноглобулинов; ПК – плазматические клетки.

ядросодержащих клеток и среди всех ПК КМ всем больным в дебюте заболевания. Сопоставление концентрации СЛЦ иммуноглобулинов и содержания аберрантных ПК в КМ после терапии выполнили 9 больным. Гематологический и органный (клинический) ответ на терапию оценивали по международным критериям.

Результаты и обсуждение. Лабораторные данные пациентов с малоизмеряемой формой AL-А в дебюте заболевания приведены в таблице. У двух пациентов в дебюте заболевания вовлеченных (амилоидогенных) СЛЦ было меньше, чем невовлеченных СЛЦ (отрицательная разница). Вместе с тем у одного больного с отрицательной разницей СЛЦ в дебюте заболевания отсутствовал парапротеин в сыворотке и моче, плазмоклеточная дискразия была подтверждена исключительно на основании данных проточной цитофлуориметрии КМ (наличие аберрантных и клональных по легкой цепи ПК). У 3 из 9 больных выявлена разнонаправленная динамика концентрации СЛЦ иммуноглобулинов и содержания аберрантных ПК в КМ после терапии. У двух пациентов, несмотря на отсутствие гематологического ответа, по формальным критериям наблюдалось значительное снижение пула аберрантных ПК среди всех ПК (на 89–90%). В то же время у одного пациента с документированной частичной гематологической ремиссией доля аберрантных ПК снизилась лишь на 2–5%. При этом у 6 из 7 пациентов с клинической стабилизацией или клиническим ответом на терапию отмечена редукция клона аберрантных ПК, тогда как иммунохимическая частичная ремиссия подтверждена только у двоих. Таким образом, динамика клона аберрантных ПК по данным проточной цитофлуориметрии лучше соответствовала клиническому ответу на терапию, чем изменения иммунохимических параметров.

Заключение. Проточная цитофлуориметрия КМ является высокоинформативным методом для верификации плазмоклеточной неоплазии у пациентов с малоизмеряемой формой AL-А. Ввиду ненадежности иммунохимических критериев частичной ремиссии оценка редукции плазматического клона с помощью проточной цитофлуориметрии может служить важным ранним подтверждением эффективности проводимой терапии у пациентов с малоизмеряемой формой AL-А.

Каюмов А.А., Зокирова М.Б.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Val158Met У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана

Введение. Терапия острых миелобластных лейкозов (ОМЛ) требует применения антрациклин-содержащих схем, обладающих доказанной кардиотоксичностью. Развитие сердечно-сосудистых осложнений зависит не только от дозы цитостатиков, но и от индивидуальной чувствительности, определяемой генетическими особенностями. Особый интерес вызывает полиморфизм COMT Val158Met, влияющий на катаболизм катехоламинов и стресс-реактивность сердечно-сосудистой системы

Цель работы. Изучить распределение аллелей и генотипов COMT Val158Met и их связь с кардиотоксичностью у пациентов с ОМЛ, получающих антрациклины.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с ОМЛ (из них 36 с признаками кардиотоксичности и 24 без осложнений), а также 50 практически здоровых добровольцев в качестве контрольной группы. Диагноз кардиотоксичности устанавливали на основании клинико-инструментальных данных (повышение NT-proBNP, снижение ФВ ЛЖ, изменения ЭКГ). Генотипирование полиморфизма COMT Val158Met (rs4680) проводилось методом ПЦР в реальном времени. Для оценки различий использовались χ^2-критерий, отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI).

Результаты и обсуждение. Общая структура аллелей COMT Val158Met не различалась между группой ОМЛ и контролем ($p > 0,05$), что исключает ассоциацию с предрасположенностью к заболеванию. Однако среди пациентов с признаками кардиотоксичности достоверно чаще встречался аллель Met (64% против 33%; OR = 3,7; $p < 0,01$) и генотип Met/Met (31% против 9%; OR = 4,3; $p < 0,05$). В то же время носительство Val/Val оказалось протективным фактором (14% против 50%; OR = 0,2; $p < 0,01$). У пациентов без осложнений преобладал аллель Val, что подтверждает его защитную роль.

Заключение. Полиморфизм COMT Val158Met не влияет на риск развития самого ОМЛ, однако имеет значимую связь с формированием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Наличие аллеля Met и генотипа Met/Met повышает вероятность осложнений, тогда как Val/Val проявляет выраженный защитный эффект. Генетическое тестирование COMT может использоваться для персонализированной стратификации риска и оптимизации химиотерапии у больных ОМЛ.

Каюмов А.А., Зокирова М.Б.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана

Введение. Лечение острых лейкозов основано на применении антрациклин-содержащих схем химиотерапии, которые ассоциированы с риском развития кардиотоксических осложнений. Формирование сердечно-сосудистых нарушений зависит не только от кумулятивной дозы препаратов, но и от индивидуальной генетической предрасположенности пациента, определяющей выраженность оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Цель работы. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов антиоксидантной системы и регуляции сосудистого тонуса

с развитием кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами на фоне противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 102 пациента с острыми лейкозами, получавших антрациклин-содержащую химиотерапию. Пациенты были разделены на группы с наличием и отсутствием признаков кардиотоксичности. Контрольную группу составили 97 практически здоровых лиц. Генотипирование полиморфизмов CAT G262A, COMT Val158Met и COL1A1 C1997A проводилось методом ПЦР в реальном времени. Кардиологическое обследование включало ЭКГ, эхокардиографию, а также определение уровней тропонина и NT-proBNP. Статистический анализ выполнялся с использованием χ^2-критерия и расчета отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Результаты и обсуждение. У пациентов с признаками кардиотоксичности выявлены статистически значимые различия в распределении отдельных генотипов и аллелей по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых осложнений и контрольной группой. Носительство неблагоприятных генетических вариантов ассоциировалось с более выраженным повышением уровней NT-proBNP и тропонина, а также с ранними эхокардиографическими признаками нарушения систолической и диастолической функции миокарда.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли молекулярно-генетических факторов в развитии кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами. Использование генетических маркеров в комплексной оценке риска может способствовать персонализации мониторинга и профилактики кардиоваскулярных осложнений при проведении химиотерапии.

Килина Д.А.[1], Никитина Е.Г.[1], Моторин Д.В.[2], Миролюбова Ю.В.[1], Кудрявцева Е.С.[1], Васильева Е.Ю.[1], Ломаиа Е.Г.[1], Калинина О.В.[1]

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЙ ХИМЕРИЗМ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ WT1 ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова»; [2]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА»

Введение. Несмотря на достигнутые успехи применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при лечении онкогематологических заболеваний, эффективный мониторинг возникновения возможных рецидивов после проведения алло-ТГСК остается актуальной проблемой. Так, показано, что у более чем 50% пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) отсутствует специфический или измеримый молекулярный маркер для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ). В ряде случаев для мониторинга используют маркеры, косвенно свидетельствующие об опухолевом процессе, например определение уровня относительной экспрессии гена *WT1* (Wilms tumor gene), экспрессия которого значительно выше в лейкозных клетках по сравнению с нормальными клетками костного мозга и периферической крови.

Цель работы. Оценить информативность гемопоэтического химеризма (ГХ) как косвенного признака МОБ в случаях, когда у реципиента отсутствуют специфические генетические маркеры для прямого мониторирования минимальной остаточной болезни.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы костного мозга (КМ) 11 пациентов с ОМЛ с уровнем экспрессии гена *WT1* выше 250 копий (медиана 1068,1 [894,0; 1402,0]) в костном мозге до алло-ТГСК. Уровень экспрессии гена *WT1* был проанализирован в 93 образцах костного мозга. Все пациенты проходили обследование и лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2019–2023 гг. Степень приживления трансплантата определяли по данным ГХ методом фрагментного анализа коротких тандемных повторов (STR-анализ, набор «COrDIS Plus», GORDIS, Россия). МОБ выявляли по относительной экспрессии *WT1* в клетках костного мозга с использованием ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Thermo Fisher Scientific, США; *WT1* RQ Kit, Inogene, Россия). Диагностическая точность оценивалась с помощью анализа ROC-кривой (AUC). Статистический анализ выполнен с использованием Python 3.11.12 (scikit-learn, pandas, matplotlib, scipy).

Результаты и обсуждение. Для определения порогового уровня относительной экспрессии гена *WT1*, ассоциированного с риском рецидива у пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК, использовался анализ ROC-кривых, в который включались только образцы с рецидивом и без, случаи нарушения функции трансплантата были исключены из анализа. Оптимальный порог составил 60 копий (AUC = 0,89; чувствительность 93%; специфичность 86%). Аналитическая чувствительность STR-анализа оценивалась с использованием четырех контрольных образцов периферической крови здоровых доноров и серии разведений и составила 0,5% для минорной фракции ДНК. В таблице приведены данные о сходимости результатов мониторинга ГХ и МОБ с учетом клинического статуса.

Заключение. Уровень относительной экспрессии *WT1* >60 копий ассоциируется с высоким риском рецидива ОМЛ после алло-ТГСК. STR-анализ показывает высокую аналитическую чувствительность — до 0,5% минорной ДНК. Большинство случаев демонстрируют сходимость данных относительной экспрессии гена *WT1* и ГХ.

Таблица. Результаты сопоставления оценки ГХ и уровня МОБ в образцах КМ или ПК пациентов с острыми и хроническими лейкозами

Статус	ГХ+WT1 при ОМЛ, *n* = 93			
	Совпадение, *n* (%)	Расхождение, *n* (%)		
		Итого	ГХ+	*WT1*+
Без рецидива	57 (62)	14 (15)	8 (9)	6 (6)
Рецидив	14 (15)	1 (1)	–	1 (1)
Нарушение функции трансплантата	5 (5)	2 (2)	2 (2)	–
Итого	76 (82)	17 (18)	10 (11)	7 (7)

ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, МОБ — минимальная остаточная болезнь, *WT1*+ — наличие МОБ по данным уровня экспрессии гена *WT1* при ПДХ, ГХ+ — гемопоэтический химеризм показывал наличие клеток реципиента при отсутствии МОБ, без рецидива — отсутствие признаков рецидива заболевания и нарушений трансплантата на момент анализа, рецидив — включает молекулярный, гематологический и экстрамедуллярный рецидив, нарушения функции трансплантата — включает отторжение, гипофункцию и первичное неприживление трансплантата.

Киловатая О.А., Куркина Н.В., Дябкина Н.М.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ТОТАЛЬНЫМ ГИБРИДНЫМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Тяжелая апластическая анемия (АА) представляет собой жизнеугрожающее гематологическое заболевание, характеризующееся панцитопенией и гипоплазией костного мозга. В ряде случаев развитие АА может быть индуцировано ятрогенными факторами, среди которых особого внимания заслуживают ортопедические операции с использованием костного цемента. Тотальное гибридное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) является потенциальным триггером данного осложнения.

Цель работы. Проанализировать клинический случай развития АА после гибридного ТЭТС для выявления возможных патогенетических механизмов и разработки алгоритма диагностики и ведения подобных пациентов.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациентки с диагнозом «апластическая анемия», которая развилась спустя 7 месяцев после тотального гибридного эндопротезирования левого тазобедренного сустава.

Результаты и обсуждение. В мае 2024 года пациентка 60 лет успешно перенесла гибридное ТЭТС (эндопротез Smith&Nephew) по поводу двустороннего деформирующего коксартроза 3 ст. Интраоперационный и ранний послеоперационный периоды протекали без осложнений. При выписке анемия легкой степени тяжести (гемоглобин (Hb 97 г/л) была расценена как послеоперационная. В декабре 2024 года с жалобами на распространенную геморрагическую сыпь, гематомы и выраженную слабость впервые

была госпитализирована в гематологическое отделение РКБ № 4 (г. Саранск). В гемограмме при поступлении: Hb — 92 г/л, лейкоциты — 1,3×10⁹/л, тромбоциты — 5,0×10⁹/л. В миелограмме от 25.12.2024 г.: пунктат малоклеточный, гранулоцитарный и эритроидный ростки кроветворения сужены, мегакариоциты единичные. Был выставлен диагноз: апластическая анемия, нетяжелая. Для верификации диагноза было проведено исследование на ПНГ-клон. Результат от 14.01.2025 выявил его наличие на гранулоцитах (0,7%) и моноцитах (0,52%), что не соответствовало диагностическим критериям классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии, а скорее указывало на наличие незначительного клона, ассоциированного с аплазией костного мозга. В течение последующих 7 месяцев пациентка неоднократно госпитализировалась в гематологическое отделение с рецидивирующими анемическим и геморрагическим синдромами, требующими активной трансфузионной поддержки и курсов иммуносупрессивной терапии. Несмотря на временный положительный ответ на терапию с частичным восстановлением уровня гемоглобина и тромбоцитов к моменту выписки, сохранялась лейкопения (лейкоциты (0,6–1,1)×10⁹/л), ремиссии носили нестойкий характер. Несмотря на длительно проводимую терапию, достичь стабильной ремиссии не удалось. Пациентка скончалась 31.07.2025 с признаками прогрессирования заболевания.

Заключение. Развитие апластической анемии после эндопротезирования, хотя и является казуистическим, представляет собой реальную клиническую угрозу. Данный случай актуализирует важность длительного гематологического мониторинга у пациентов после операций с использованием костного цемента и необходимость дальнейшего изучения патогенеза для разработки превентивных стратегий.

Кильдюшевский А.В., Митина Т.А., Черных Ю.Б.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ФОТОФЕРЕЗА У БОЛЬНОГО Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ КОЖИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИИ ПО ПОВОДУ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

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

Введение. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) — метод иммунотерапии, который обладает уникальной селективностью, безопасностью и двунаправленным действием: избирательно иммунизирует против злокачественных клеток при Т-клеточной лимфоме кожи (ТКЛК) и избирательно повышает толерантность к целевым антигенам в условиях трансплантации солидных органов. Применение этого метода в классическом варианте для лечения онкологических процессов на фоне иммуносупрессии после трансплантации солидных органов не имело успеха.

Цель работы. Модифицировать стандартный протокол ЭКФ применительно к трансплантации солидных органов с индукцией иммунологической толерантности к донорскому органу и отменой в последующем иммуносупрессивных препаратов, а затем изменить методику проведения ЭКФ таким образом, чтобы индуцировать процессы иммуногенности, сформировав протективный противоопухолевый иммунный ответ.

Материалы и методы. Сообщаем об успешном случае применения ЭКФ на первом отечественном аппарате для ультрафиолетового облучения (УФО) компонентов крови — КИТ-А (Регистрационный номер — РЗН 2021/15867 от 25.11.2021) в качестве основного метода лечения ТКЛК, развившейся как осложнения тотальной иммуносупрессии, обусловленной применением 4-х препаратов, через 10 лет после успешно выполненной трансплантации почки по поводу терминальной стадии хронического гломерулонефрита. С целью снижения иммуносупрессивной нагрузки применяли ЭКФ 2 раза в неделю с интервалом 3 месяца с общей дозой УФО за один сеанс 4 Дж/см². Критерием индукции иммунологической толерантности служила экспрессия коактивационных маркеров (CD80 и CD86) на дендритных антигенпрезентирующих клетках (ДК). Следующий этап лечения — 3 сеанса ЭКФ с общей дозой УФО 0,5 Дж/см² за 1 сеанс с интервалом в 1 месяц. Отмечена положительная динамика опухолевых проявлений на коже.

Результаты и обсуждение. В используемом отечественном аппарате «КИТ-А» фирмы «Циклон-тест» предусмотрено воздействие УФО в камере с постоянным перемешиванием содержащихся в ней форменных элементов в течение заданного времени с регулируемой мощностью светового потока. Источником электромагнитного излучения являются светодиоды. Мощность светового потока регулируется количеством задействованных светодиодов и их регулируемой скважностью. На первом этапе лечения мы достигли стойкого толерогенного эффекта с постепенным снижением иммуносупрессивных препаратов до их полной отмены на фоне проведения ЭКФ (доза УФО-А 4 Дж/см²). Достигнутый толерогенный эффект коррелировал с низкой экспрессией молекул коактивации CD80 и CD86 на ДК. На втором этапе лечения с целью индукции противоопухолевого иммунного ответа дозу УФО-А снизили до 0,5 Дж/см².

Заключение. ЭКФ на аппарате КИТ-А в посттрансплантационном периоде трансплантации почки при дозе УФО 4 Дж/см² обеспечивает иммунологическую толерантность к донорскому органу и позволяет снизить иммуносупрессивную нагрузку до ее полной отмены. После отмены иммуносупрессивных препаратов метод ЭКФ при общей мощности УФО 0,5 Дж/см² обеспечивает регрессию кожных проявлений ТКЛК с поддержанием длительной ремиссии без использования цитостатической терапии.

Киселева Е.В., Кудинова Е.В., Суслина О.В., Чухвичева М., Соболева О.А.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МАРКЕРОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ЦМВИ) СРЕДИ ДОНОРОВ САМАРЫ И САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови»

Введение. Результаты исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, свидетельствуют о широком повсеместном распространении инфекционной патологии, ассоциированной с герпесвирусами, что создает дополнительные риски здоровью реципиентов донорской крови и ее компонентов. На сегодняшний день для снижения риска инфицирования реципиентов используется лейко- и патогенредукция заготавливаемой донорской крови и ее компонентов. Но, по мнению ряда исследователей, более эффективным для предотвращения передачи вируса при трансфузиях является использование серонегативных гемокомпонентов. В России обследование на ЦМВ в службе крови не входит в перечень обязательных исследований. Согласно действующим нормативно-правовым приказам в службе крови безопасность донорской крови подтверждается отрицательными результатами лабораторного контроля на ВИЧ, гепатиты В и С, возбудителя сифилиса — иммунологическими и молекулярно-биологическими методами.

Цель работы. Провести анализ распространенности маркеров ЦМВИ среди доноров Самары и Самарской области.

Материалы и методы. Отбор образцов крови доноров проводился во время донации непосредственно из системы контейнера в вакуумные одноразовые пробирки с раствором ЭДТА. Тестирование проводилось в день донации после основных регламентирующих исследований. Для определения распространенности маркеров ЦМВ использовались следующие методы: иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием наборов производства АО «Вектор-Бест» ВектоЦМВ-IgG (качественный), ЦМВ-IgM-ИФА-БЕСТ (метод «захвата»). Молекулярно-биологический метод (полимеразная цепная реакция (ПЦР) качественная в режиме реальном времени)

с применением наборов для экстракции РеалБест экстракция 100 и для выявления ДНК вируса из плазмы ДНК РеалБест ДНК ЦМВ (качественный вариант). Все исследования проводились в единичной постановке. За период декабрь 2024 года — январь 2025 года протестированы 141 донор концентрата тромбоцитов и 767 доноров крови г. Самары и Самарской области (n = 908). Возрастная категория обследованных доноров составила от 18 до 55 лет. Из них 75,1% (n = 682) мужчин и 24,9% (n = 226) женщин.

Результаты и обсуждение. При проведении иммуноферментного анализа иммуноглобулины класса М к ЦМВ обнаружены у 2 доноров, что указывает на стадию первичного инфицирования и составляет минимальную долю от общей выборки (0,2%). Частота встречаемости антител классов IgM и IgG выявлена у 3,7% доноров (n = 34), что свидетельствует о реактивации латентной инфекции. ДНК ЦМВ методом ПЦР не была выявлена ни в одном случае. Антитела класса IgG (без активации) IgG(+); IgM(-) обнаружены в 85,3% случаях (n = 775). Серонегативные доноры по ЦМВ составили 10,7% из общего числа обследованных (n = 97). Среди серонегативных доноров преобладали мужчины в 81,4% (n = 79), средний возраст которых составил 32,2 года.

Заключение. Результаты скрининга на маркеры ЦМВИ позволяют создать банк ЦМВ-негативных компонентов для иммунокомпрометированных пациентов. При скрининге донорской крови было выявлено 10,7% ЦМВ-серонегативных доноров по данным иммуноферментного анализа и по отсутствию генома ЦМВ в 100% случаев на момент кроводачи.

Киселева Е.В., Кудинова Е.В., Суслина О.В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПЦР (ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК HBV У ДОНОРОВ САМАРЫ И САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови»

Введение. Применение молекулярно-биологических методов параллельно с иммунологическими для выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций является важнейшей составной частью обеспечения вирусной безопасности трансфузий в службе крови. Внедрение NAT-тестирования позволило снизить остаточные риски передачи возбудителей, но проблема в отношении парентеральных вирусных гепатитов остается актуальной. Вирусный гепатит В (ГВ) остается наиболее распространенной вирусной инфекцией. Одной из естественных фаз течения хронического вирусного гепатита В (ХГВ) является оккультный гепатит, характеризующийся недетектируемым уровнем HBsAg (независимо от содержания иных серологических маркеров) при наличии ДНК ВГВ (HBV) в ткани печени и крайне низким уровнем вирусной нагрузки в крови вплоть до неопределяемого.

Цель работы. Провести анализ частоты выявления ДНК HBV среди доноров Самары и Самарской области за период 2023–2025 гг. (11 месяцев).

Материалы и методы. Исследования выполняли методом ПЦР в режиме реального времени на автоматизированном комплексе Cobas 201 (Roche, Швейцария), включающем пипетирующую рабочую станцию, аппарат для автоматического выделения нуклеиновых кислот Cobas Ampliprep и анализатор Cobas Taqman для автоматического проведения амплификации и детектирования нуклеиновых кислот. Для скрининга использовался тест CobasTaqScreen MPX M 2,0. Тестирование проводилось в минипулах (из 6 образцов). При получении положительного результата в минипуле результат расценивался как промежуточный. Далее выполнялось индивидуальное исследование всех образцов, входящих в минипул. Всем положительным на ДНК HBV образцам дополнительно проводилось исследование на наличие суммарных антител к ядерному антигену вируса гепатита В иммунохемилюминесцентным методом.

Результаты и обсуждение. За период 2023–2025 гг. (11 месяцев) протестировано 200 621 кроводача доноров на наличие ДНК ВГВ методом ПЦР. В 7 случаях было зарегистрировано нарастание флуоресцентного сигнала, свидетельствующее о наличии в образце вирусной ДНК HBV при отсутствии поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Выявляемость ДНК HBV за трехлетний период методом ПЦР составила 0,003%. При дополнительном тестировании на наличие суммарных антител к ядерному антигену вируса гепатита В иммунохемилюминесцентным методом были получены 5 положительных результатов.

Заключение. 1. Частоты выявления ДНК HBV при отсутствии поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) среди доноров Самары и Самарской области за период 2023–2025 гг. (11 месяцев) составила 0,003%. 2. Скрининг образцов донорской крови с применением высокочувствительных тест-систем позволяет снизить риски посттрансфузионной передачи гепатита В для образцов крови доноров и может быть использован для повышения вирусной безопасности гемотрансфузий.

Кислова М.И.[1], Волчков Е.В.[2], Дмитриева Е.А.[1], Юсупов Т.Р.[1], Ильина Т.А.[1], Сухова Е.А.[1], Кобзев Ю.Н.[1], Лобань А.П.[1], Обухова Т.Н.[3], Бидерман Б.В.[3], Судариков А.Б.[3], Птушкин В.В.[1], Никитин Е.А.[1]

КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ ИБРУТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ: АНАЛИЗ ПАРНЫХ NGS-ОБРАЗЦОВ

[1]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [2]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ингибиторы BTK при ХЛЛ обеспечивают длительный контроль заболевания, включая пациентов с неблагоприятными факторами риска. Однако под давлением терапии формируются клоны резистентности, связанные с мутациями *BTK*, вариантами *PLCG2* и эволюцией мутационного ландшафта по данным NGS.

Цель работы. Оценить исходный мутационный профиль и клональную эволюцию при терапии ибрутинибом по данным парных NGS-образцов и сопоставить их с клиническими параметрами и исходами.

Материалы и методы. В анализ включены 57 пациентов с ХЛЛ, получавших ибрутиниб. У всех оценивались клинико-лабораторные данные, линии терапии, причины отмены и исходы. У 29 пациентов был доступен исходный NGS-образец, у 27 — парные образцы до терапии и при прогрессии/наблюдении; 2 пациента имели один поздний образец. Ибрутиниб назначался 420 мг/сут. до прогрессии или непереносимости; случаи трансформации Рихтера исключались. NGS выполняли по панели 56 генов BCR/NF-κB/NOTCH/DNA-damage/сплайсинга. Исходными считали мутации, выявленные до терапии, приобретенными — появившиеся только в образце № 2. Выживаемость оценивали по БПВ и ОВ методом Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. У 31 из 57 пациентов зафиксирована прогрессия, 29 умерли к моменту анализа (медиана наблюдения 39 мес.). Основные причины отмены ибрутиниба: прогрессия и смерть (по 10 случаев). Среди пациентов с NGS del17p выявлялась у 14/29, немутированный IGHV — у 27/29. В исходных образцах мутации *BTK* и *PLCG2* отсутствовали. Мутации *TP53* выявлены у 8 пациентов, *SF3B1* — у 3, *RPS15* — у 1, единичные события — в *ATM* и *NOTCH3*. В парных образцах *BTK*-мутации обнаружены у 11 пациентов, все затрагивали позицию Cys481; других *BTK*-вариантов в парах не выявлено (рис.). У одной пациентки идентифицирована изолированная мутация *PLCG2* p.Asp1140Asn; в одном непарном образце — неканонический *BTK* p.Leu528Trp. На момент прогрессии спектр мутаций расширялся: *TP53* выявлялась у 10 пациентов, *SF3B1* — у 5,

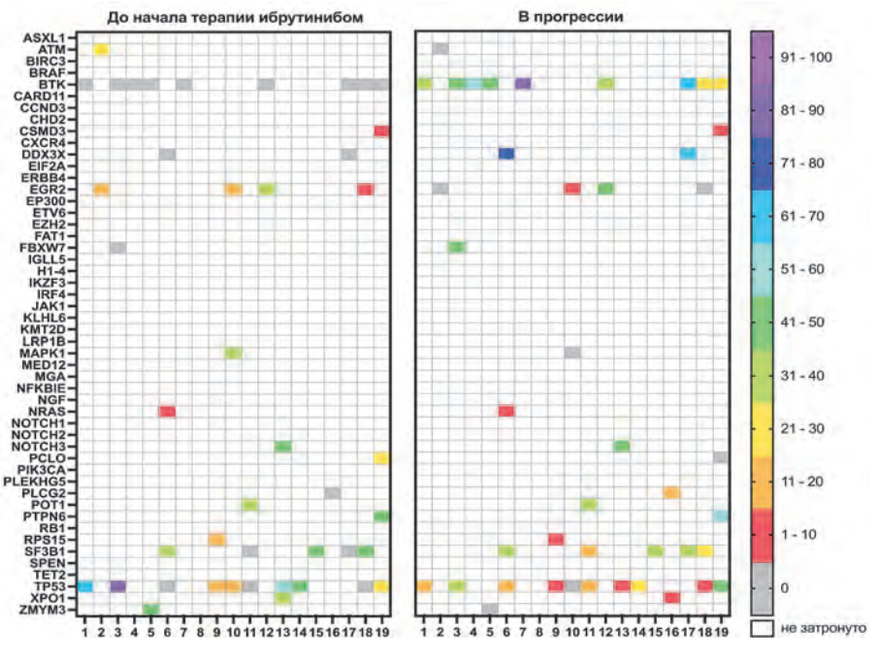


Рис. Варианты *BTK*-мутации

RPS15 — у 2. У пациентов с ранней прогрессией (≤2 лет) *TP53*-мутации встречались чаще (4/6), тогда как *BTK*-мутации — реже (2/6). В поздней прогрессии *BTK*-мутации обнаружены у 8/17, изолированная *PLCG2* — у 1/17. BTK/PLCG2-статус не влиял на БПВ ($p > 0,05$).

Заключение. У пациентов с ХЛЛ, получающих терапию ибрутинибом, формирование резистентности в большинстве случаев связано с появлением мутаций *BTK* p.Cys481 и единичных вариантов *PLCG2* на фоне исходно неблагоприятного мутационного профиля, включающего del17p, немутированный *IGHV* и поражение *TP53*/сплайсинговых генов. В представленной когорте не выявлено универсальных приобретенных мутаций, пригодных для динамического мониторинга как ранние предикторы прогрессии, что отражает сложную и неоднородную клональную эволюцию при длительной терапии BTK-ингибиторами и подчеркивает необходимость проведения *NGS* и индивидуализированного подхода к выбору последующих линий лечения. Отмечен случай изолированной мутации *PLCG2*, что соответствует редкому, но описанному в литературе сценарию *PLCG2*-опосредованной резистентности к ингибиторам *BTK*, а также неканонический вариант *BTK* p.Leu528Trp.

Кислова М.И.[1], Дмитриева Е.А.[1], Наумова Е.В.[2], Почтарь М.Е.[2], Луговская С.А.[2], Кобзев Ю.Н.[1], Лобань А.П.[1], Гладышева М.А.[3], Обухова Т.Н.[3], Бидерман Б.В.[3], Судариков А.Б.[3], Волчков Е.В.[4], Птушкин В.В.[1], Никитин Е.А.[1]

МОБ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИБРУТИНИБОМ И ВЕНЕТОКЛАКСОМ ПРЕВОСХОДИТ МОНОТЕРАПИЮ ИБРУТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ И КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ

[1]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [2]ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [4]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

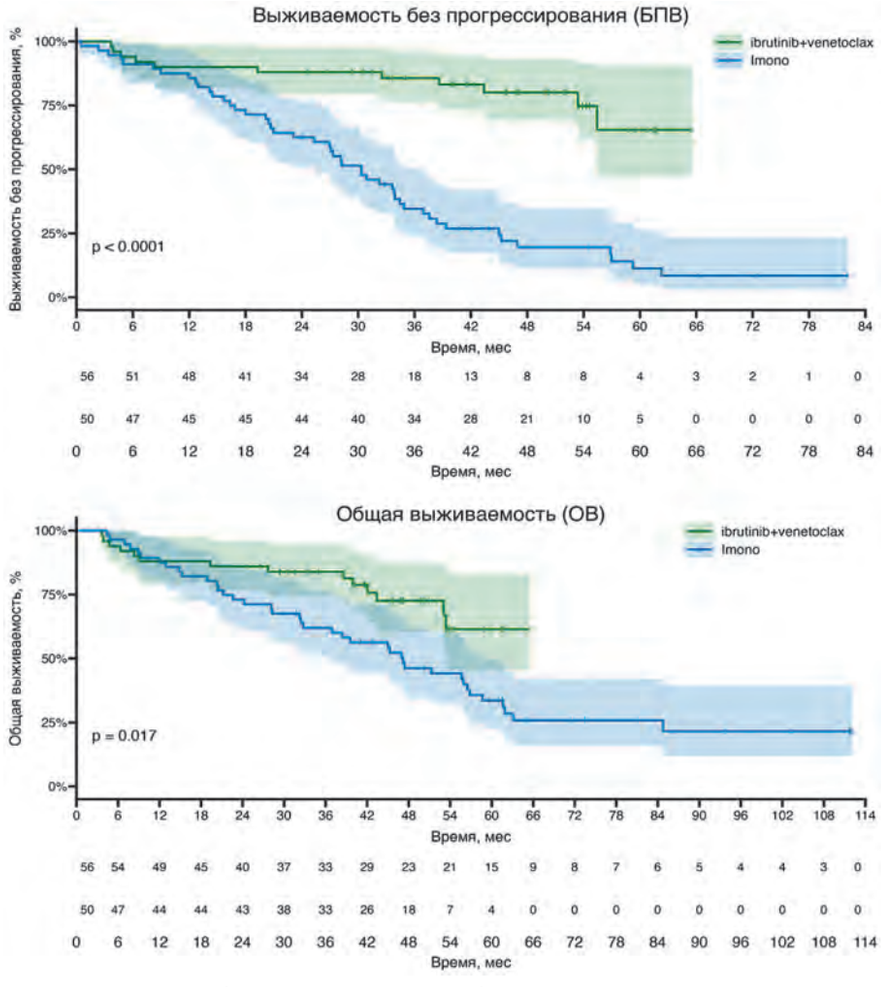


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Введение. Комплексный кариотип (КК), особенно при наличии ≥5 хромосомных аберраций, является сильным предиктором ранней прогрессии и ассоциирован с укорочением выживаемости при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), даже на фоне таргетной терапии. Оптимальные стратегии лечения этой биологически неблагоприятной подгруппы остаются неясными. Терапия, ориентированная на минимальную остаточную болезнь (МОБ), может улучшать исходы, обеспечивая более глубокие ремиссии и ограничивая клональную эволюцию. Мы представляем финальные результаты проспективного исследования фиксированной длительности МОБ-ориентированной терапии ибрутинибом и венетоклаксом (IVen) в сравнении с ретроспективной когортой пациентов, получавших непрерывную терапию ибрутинибом в монотерапии (Imono).

Цель работы. Сравнить выживаемость и профиль токсичности между МОБ-ориентированной фиксированной терапией ибрутинибом и венетоклаксом и непрерывной монотерапией ибрутинибом у пациентов с ХЛЛ и КК.

Материалы и методы. Критерии включения предусматривали наличие ХЛЛ с КК высокой сложности (≥5 аберраций) или КК в сочетании с del17p. Пациенты в группе IVen получали 3 месяца терапии ибрутинибом, после чего назначалась комбинированная терапия с венетоклаксом до достижения трех последовательных МОБ-негативных результатов в костном мозге или до 24 месяцев лечения, после чего венетоклакс отменяли.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 106 пациентов: 56 в группе Imono и 50 в группе IVen. Группы были сопоставимы (табл. 1). Пациенты имели выраженную коморбидность (медиана CIRS — 4), инфекция HBV в 12% в обеих группах. ≥5 аберраций выявлялись у 46 пациентов в Imono и 43 — в IVen, КК

≥3 аберраций с del17p — у 10 и 5 пациентов соответственно. Медиана предшествующих линий составляла 2 в Imono и 1 в IVen. В NGS-анализе группы IVen отмечалась высокая частота мутаций *NOTCH1* (38,5% в IVen), а также обогащение мутаций сигнального пути *MAPK (KRAS, NRAS, BRAF*). При медиане наблюдения 45,8 месяца IVen продемонстрировал значимое улучшение БПВ (медиана 33,9 месяца против недостигнутой; ОР 0,23; $p < 0,001$) и ОВ (47 месяцев против недостигнутой; ОР 0,48; $p = 0,0186$ (рис. 1). 66% пациентов в группе IVen достигли МОБ-негативной полной или частичной ремиссии и завершили лечение; после достижения МОБ-негативности были зарегистрированы лишь два случая рецидива (рис. 2). Профиль безопасности был управляемым: основная токсичность была инфекционной, частота тяжелых осложнений не превышала показатели группы Imono. Нейтропения ≥3-й степени регистрировалась у 30% пациентов IVen, однако большинство эпизодов поддавались контролю (табл. 2). Частота предсердной аритмии и тяжелых инфекций была сопоставима с монотерапией ибрутинибом, что подтверждает приемлемую переносимость режима.

Заключение. МОБ-ориентированная фиксированная терапия IVen демонстрирует способность преодолевать неблагоприятное влияние КК, обеспечивая длительный контроль заболевания, возможность завершения лечения и улучшение выживаемости по сравнению с Imono. Данные подчеркивают клиническую ценность МОБ-адаптированных стратегий и их потенциал стать оптимальным вариантом лечения пациентов с ХЛЛ высокого риска.

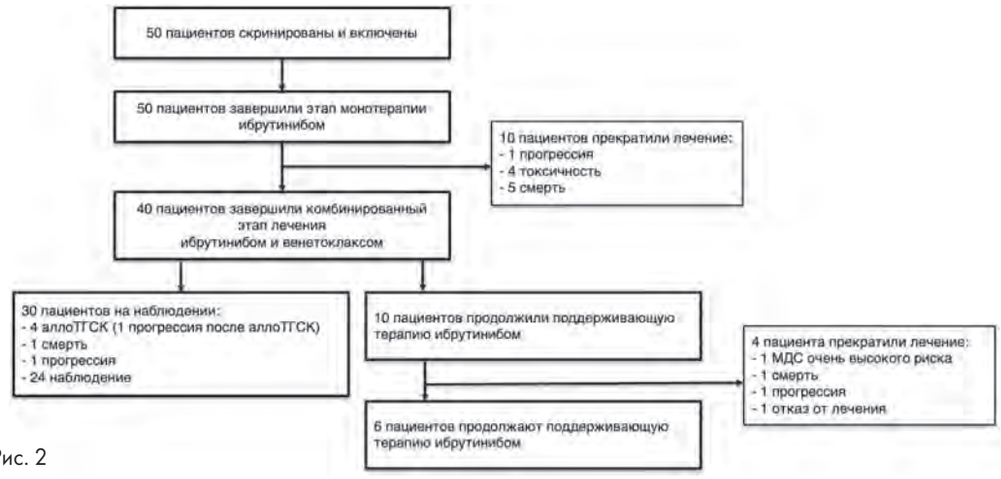


Рис. 2

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Ибрутиниб	Ибрутиниб + венетоклакс	*p*
Пациентов, всего	56	50	–
Медиана возраста (диапазон)	65 (34–84)	63 (37–80)	0,061
Мужчины/женщины	34/22	27/23	0,485
Стадия Binet A	0	0	0,165
B	30	34	
C	25	16	
ECOG 0–1	40	36	0,948
2–4	16	14	
Гепатит B	7 (12,5%)	6 (12%)	0,938
Медиана CIRS (диапазон)	4 (1–21)	4 (0 –13)	0,103
КК высокой комплексности (≥5 аберраций)	46	43	0,282
КК (≥3 aberrations) + делеция 17p	10	5	
Делеция 17p	39 (70%)	33 (66%)	0,688
Немутированный IGHV	49/49 (100%)	37/44 (84%)	0,056
Медиана предыдущих линий терапии (диапазон)	2 (0–7)	1 (0–5)	0,344
Трансформация Рихтера	4 (7%)	3 (6%)	0,709

Таблица 2. Нежелательные явления

Нежелательные явления	Степень 1–2, кол-во (%)	Степень 3–5, кол-во (%)	Всего, кол-во (%)
Гематологические			
Анемия	12 (24%)	2 (4%)	14 (28%)
Нейтропения	4 (8%)	21 (42%)	25 (50%)
Тромбоцитопения	8 (16%)	5 (10%)	13 (26%)
Желудочно-кишечные			
Запор	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
Снижение аппетита	2 (4%)	1 (2%)	3 (6%)
Диспепсия	16 (32%)	0 (0%)	16 (32%)
Диарея	21 (42%)	3 (6%)	24 (48%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5 (10%)	0 (0%)	5 (10%)
Тошнота	11 (22%)	0 (0%)	11 (22%)
Рвота	8 (16%)	0 (0%)	8 (16%)

Нежелательные явления	Степень 1–2, кол-во (%)	Степень 3–5, кол-во (%)	Всего, кол-во (%)
Инфекции			
Бронхит	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)
COVID-19	5 (10%)	9 (18%)	14 (28%)
Коньюнктивит	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)
Пневмония	2 (4%)	4 (8%)	6 (12%)
Синусит	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)
Инфекция кожи	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)
Инфекция мягких тканей	1 (2%)	5 (10%)	6 (12%)
Стоматит	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)
Инфекция верхних дыхательных путей	21 (42%)	0 (0%)	21 (42%)
Инфекция мочевых путей	7 (14%)	1 (2%)	8 (16%)
Сердечно-сосудистые/тромботические/кровотечения			
Анальное кровотечение	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)
Фибрилляция предсердий	5 (10%)	2 (4%)	7 (14%)
Синяки	17 (34%)	1 (2%)	18 (36%)
Носовое кровотечение	2 (4%)	1 (2%)	3 (6%)
Артериальная гипертензия	8 (16%)	2 (4%)	10 (20%)
Поверхностный тромбофлебит	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)
Другие			
Боли в суставах	6 (12%)	0 (0%)	6 (12%)
Озноб	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)
Кашель	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)
Головокружение	9 (18%)	0 (0%)	9 (18%)
Сухость кожи	6 (12%)	1 (2%)	7 (14%)
Одышка	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)
Утомляемость	3 (6%)	0 (0%)	3 (6%)
Головная боль	4 (8%)	0 (0%)	4 (8%)
Зуд	4 (8%)	1 (2%)	5 (10%)
Мышечные спазмы	11 (22%)	0 (0%)	11 (22%)
Отеки	10 (20%)	1 (2%)	11 (22%)
Лихорадка	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)
Сыпь	6 (12%)	1 (2%)	7 (14%)

Киценко Е.А.[1], Апресян С.В.[2], Манукьян Г.В.[1], Жигалова С.Б.[1], Соболева О.А.[3], Крыжановская Е.Ю.[1], Полушкина Е.С.[4], Фандеев Е.Е.[1], Щукина А.А.[2], Погосян К.Т.[3], Меликян А.Л.[3]

ЛЕЧЕБНАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МПН И ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

[1]ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; [2]ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [4]ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Беременность у женщин с МПН и внепеченочной портальной гипертензией несет определенный риск прерывания беременности, преждевременных родов и кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка. Показанием к прерыванию беременности

до 12 недель считается МПН в фазе акселерации, а также наличие ВРВ 3-й степени и 2-й степени с патологическими изменениями слизистой оболочки пищевода и желудка.

Цель работы. Разработка лечебной и диагностической тактики ведения беременных с МПН и внепеченочной портальной гипертензией.

Материалы и методы. За последние 10 лет нами наблюдалось 32 беременные с МПН и внепеченочной портальной гипертензией в возрасте от 20 до 43 лет. В 15 случаях установлен диагноз ИП, в 11 случаях — ЭТ, в 6 случаях — ПМФ. У 12 (37,5%) пациенток до беременности отмечались варикозные кровотечения. В 5 (15,6%) случаях на этапах подготовки к беременности выполнено эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода. В качестве основных методов обследования использованы: лабораторные исследования крови, ультразвуковые исследования с доплерометрией и эластометрией печени и селезенки. Плановые эндоскопические исследования пищевода и желудка проводили 1 раз в триместр, последнее — за 2–3 недели до ожидаемого срока родов, а также через 2 месяца после родов. Способ родоразрешения зависел от акушерской ситуации и данных ЭГДС.

Результаты и обсуждение. Из 32 беременностей 28 (87,5%) завершилось родоразрешением. Самопроизвольный выкидыш произошел у 4-х женщин (12,5%). Отмечена высокая частота преждевременных родов — 9 случаев (32%). 18 пациенткам по акушерским показаниям было выполнено кесарево сечение, остальные 10 пациенток родили самостоятельно. В 21 (66%) случаев кровотечений из варикозных вен во время беременности и в раннем послеродовом периоде не отмечено. У 5 (15,6%) пациенток были кровотечения во время беременности, в 1 случае — в 1 триместре, в 2 случаях — во втором триместре, в 2 случаях — в третьем триместре. При кровотечениях в период беременности в 1 случае гемостаз был достигнут консервативно, в 4 случаях потребовалось эндоскопическое лигирование. После родов в 3 случаях кровотечение отмечено в раннем послеродовом периоде, 3 — в отдаленном периоде. Эндоскопическое лигирование выполнено 3 пациенткам, гастротомия, прошивание варикозных вен — 2 пациенткам. Преэклампсия разной степени тяжести отмечена в 6 случаях (19%), плацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода — в 7 случаях (22%). В послеродовом периоде наблюдались следующие осложнения: маточные кровотечения (10 случаев), тромбоэмболические осложнения (1 случай). Антенатальная гибель плода произошла в 1 случае. Материнской смертности не было. Основные консервативные методы лечения были направлены на снижение числа тромбоцитов (циторедуктивная терапия), а также на коррекцию показателей гемостаза.

Заключение. Вопрос о возможности беременности у женщин с МПН и внепеченочной портальной гипертензией должен решаться совместно с гематологами, акушерами-гинекологами и хирургами. Рекомендована циторедуктивная терапия по показаниям и непрерывная антикоагулянтная терапия для предупреждения/минимизации осложнений.

Кичигина М.Ю.[1], Аракелян А.В.[1], Семенова А.А.[1], Антипова А.С.[1], Парамонова Е.В.[1], Бялик Т.Е.[2], Петрова Г.Д.[1], Монин И.С.[1], Тумян Г.С.[3]

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМОЙ СЕРОЙ ЗОНЫ (ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА)

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; [3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Введение. Медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) — редкий вариант В-клеточной опухоли, которая имеет иммуноморфологические признаки, занимающие промежуточное положение между первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Клинически заболевание характеризуется массивным опухолевым поражением средостения и отличается агрессивным течением. Верификация заболевания затруднена морфологической и иммунологической мимикрией опухоли, часто диагноз устанавливается только при повторной биопсии и требует максимально внимательной оценки со стороны патоморфолога. В настоящее время отсутствуют четкие клинические рекомендации по терапии МЛСЗ.

Цель работы. Определение оптимальных режимов противоопухолевой терапии пациентов с МЛСЗ на примере собственных данных.

Материалы и методы. В период с 2008 по 2025 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проходили обследование и лечение 21 пациент с диагнозом МЛСЗ (мужчин — 10, женщин — 11). Медиана возраста — 34 года (20–67 лет). Клинически у всех пациентов заболевание характеризовалось наличием массивного опухолевого конгломерата в передне-верхнем средостении. У 15 пациентов заболевание было установлено первоначально, а у 6 пациентов в результате повторной биопсии или пересмотра гистопрепаратов после неудачи первой линии терапии. У 4 из 5 пациентов первоначально проводилась биопсия шейно-надключичных лимфоузлов и был установлен диагноз лимфомы Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом. Пациенты получали различные программы противоопухолевой терапии, которые включали антрациклин-содержащие режимы (EACODD-14, DA-EPOCH, CHOP), дакарбазин (алкилирующий агент, обладающий высокой эффективностью при лимфоме Ходжкина) в сочетании с моноклональными антителами (анти-CD20 ритуксимаб) и ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб). После завершения лекарственного лечения 19 (90%) пациентам была проведена лучевая терапия на средостение.

Результаты и обсуждение. После завершения всей программы лечения полный метаболический ответ (DC1–3) достигнут у 16 (76%) пациентов, частичный (DC4) — у 5 (24%). Из 5 пациентов с частичным ответом 3 успешно выполнена высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК, 2 — получили поддерживающую терапию ниволумабом, на фоне которой достигнут полный метаболический ответ (DC3). За время наблюдения 2 больных умерли от дальнейшего прогрессирования опухоли. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 76%, общая выживаемость — 85%.

Заключение. По данным литературы МЛСЗ отличается крайне агрессивным течением и плохим ответом на терапию. Ключевым моментом в терапии пациентов МЛСЗ является правильная верификация диагноза, которая дает возможность своевременно уже на первом этапе лечения назначить интенсивные режимы химиотерапии и таргетные препараты, которые продемонстрировали свою высокую эффективность как при кЛХ, так и ПМВКЛ. Именно такой подход в комбинации с лучевой терапией на средостение позволяет добиться удовлетворительных результатов в лечении этого сложного контингента больных.

Клименко Е.С.[1], Зозуля Н.И.[1,2], Данишян К.И.[1], Соболева О.А.[1], Киценко Е.А.[1], Батров П.А.[1]

ОСТРЫЙ ТРОМБОЗ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ

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

Введение. Острый тромбоз воротной вены (ОТВВ) — это частичная и (или) полная обструкция основного ствола воротной вены (ВВ), ее долевых ветвей и (или) притоков. ОТВВ является специфическим осложнением спленэктомии (СЭ) вследствие повреждения спленопортальной оси в ходе операции. Опасность данного осложнения заключается в том, что бессимптомное течение может приводить к развитию синдрома портальной гипертензии (ПГ) и кавернозной трансформации ВВ.

Цель работы. Оценить частоту и факторы риска развития ОТВВ после СЭ.

Материалы и методы. С 2022 по 2024 г. в условиях хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено 210 СЭ. Из них 77 — лапаротомным доступом (ОСЭ) и 121 — лапароскопическим доступом (ЛСЭ). Масса удаленной селезенки составила от 100 до 7000 г. Всем пациентам до операции

выполняли компьютерную томографию (КТ) с болюсным контрастным усилением с целью визуализации селезеночной вены, основного ствола и ветвей ВВ. Антикоагулянтную и антиагрегантную терапию начинали в максимально короткие сроки после операции, в зависимости от течения послеоперационного периода. В 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода выполняли УЗ-доплерографию сосудов портальной системы.

Результаты и обсуждение. Развитие ОТВВ отмечено у 39 пациентов (18,6%), в 32 (82%) случаях удалось добиться полной/частичной реканализации. В 7 случаях отмечалось прогрессирование тромбоза или отсутствовала реканализация. В 27 (69,2%) случаях тромбоз ВВ зафиксирован в 1–2-е сутки после СЭ, у 5 пациентов на фоне тромбоцитопении менее $100{\times}10^9$/л. В среднем ОТВВ зафиксирован на 3-и сутки (1– 14-е сутки) послеоперационного периода. Профилактика проводилась 144 пациентам (68,5%), при этом развитие ОТВВ отмечено в 14 случаях. У пациентов с ЛПЗ ОТВВ отмечен в 19 (48,7%) случаях, а у пациентов с МПЗ — в 6 (15,4%). В основном СЭ выполнена лапаротомным доступом при массе селезенки более 1700 г. У 3 пациентов с внепеченочной ПГ отмечен ретромбоз сосудов портальной системы. В 19 случаях терапию НМГ начинали в лечебных дозах. В 14 случаях использовали непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) с постоянным контролем АЧТВ и антитромбина III (АТ). В 3 случаях выявлен дефицит АТ, что потребовало использования концентрата АТ. Развитие ГИТ не отмечалось. При тромбоцитозе более $500{\times}10^9$/л к терапии добавляли антиагреганты. Далее через 3–5 суток терапию продолжали НМГ в лечебных дозах. На амбулаторный этап пациенты выписаны с рекомендацией приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в лечебных дозах не менее 6 месяцев. В 3 случаях на фоне антикоагулянтной терапии отмечено развитие геморрагических осложнений. В 1 случае отмечалось поступление геморрагического отделяемого по дренажу без значимого снижения гемоглобина, в 2 других случаях отмечались гематомы послеоперационных ран.

Заключение. ОТВВ является частым осложнением СЭ. При своевременном начале антикоагулянтной терапии удается достичь реканализации в большинстве случаев. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, особенно с гигантской спленомегалией, имели повышенный риск развития тромбоза. Механизмы рефрактерности к стандартной антикоагулянтной терапии требуют дальнейшего изучения.

Ковынев И.Б.[1], Веряскина Ю.А.[2], Пахомова В.В.[3], Войтко М.С.[1], Поспелова Т.И.[1], Федорова С.С.[1]

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ микроРНК В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский медицинский государственный медицинский университет»; [2]ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН»; [3]ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

Введение. Первичные кожные Т-клеточные лимфомы (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу экстранодальных неходжкинских лимфом, которые на момент постановки диагноза локально ограничиваются кожей. Диагностика ТКЛК часто затруднена, поскольку на определенных этапах развития этого гемобластоза имеются клинические сходства с неопухолевыми дерматологическими заболеваниями. В патогенезе ТКЛК участвуют как генетические, так и эпигенетические факторы, в частности микроРНК (миРНК).

Цель работы. Выявление специфического профиля миРНК опухолевого субстрата, позволяющего дифференцировать ТКЛК от доброкачественных образований кожи и определение их роли в патогенетических механизмах развития заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 фиксированных формалином и залитых парафином образцов биоптатов кожного лоскута с подтвержденным диагнозом ТКЛК, а также 20 образцов биопсии кожи пациентов с установленными диагнозом псориаз, 20 образцов с установленными диагнозом экзема и 13 образцов с диагнозом атопического дерматита, которые сформировали контрольную группу доброкачественных образцов (ДО). Выделение нуклеиновых кислот из клинических образцов проводилось с использованием набора реагентов «Реал Бест экстракция 100» («АО Вектор-Бест», Россия). Уровни экспрессии миРНК измеряли с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени. Классификация исследуемых образцов проводилась с использованием алгоритма построения древа решений C4.5, реализованного в библиотеке машинного обучения scikit-learn (версия 1.3.0) на языке программирования Python (версия 3.10). Для предобработки данных и анализа использовались библиотеки NumPy (версия 1.24) и pandas (версия 2.0.3). Для оценки качества модели применялась методика 5-fold cross-validation с использованием функции sklearn.model_selection.cross_val_score. Алгоритм C4.5 был настроен на обучение с использованием энтропийного критерия информативности (ID3), реализованного через класс DecisionTreeClassifier с параметром criterion = 'entropy'. Подбор оптимальных гиперпараметров метода проводился с использованием класса GridSearchCV. Анализ был выполнен с использованием *U*-критерия Манна — Уитни на программной платформе Statistica v13.1. *p*-значения менее 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. На основе литературных данных выбран ряд миРНК, участвующих в регуляции нормального лимфопоэза и развития Т-клеток. Сформирована панель, содержащая двадцать восемь миРНК (миР-155, -150, -146a, -181a, -223, -451a, -146b, let-7a, let-7g, let-7i, -29b, -574, -191, -16, -148b, -20a, -126, -15a, -93, -205, -203a, -200b, -99a, -18a, -125b, -124, -23a, -125a). Для нормализации использовали миРНК-103a. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК в образцах ТКЛК и ДО выявил статистически значимое повышение уровней экспрессии миРНК-29b, -155, -150, -146b, -16, let-7g, let-7i и снижение уровней экспрессии миРНК-203a, -205 и -200b в образцах опухолей по сравнению с образцами кожных лоскутов от пациентов с ДО ($p < 0,05$).

Заключение. Анализ уровней экспрессии миРНК может быть перспективным инструментом для дифференциальной диагностики дерматотропных лимфоидных гемобластозов и негемопоэтических болезней кожи.

Ковынев И.Б.[1], Кириллова Е.Г.[2], Воропаева Е.Н.[3], Поспелова Т.И.[4]

ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ VEXAS-СИНДРОМА, ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ ГЕМАТОЛОГАМИ СФО

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; [2]БУЗ ОО «Областная клиническая больница», г. Омск; [3]НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, лаборатория молекулярно-генетических исследований, г. Новосибирск; [4]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России

Введение. Последнее десятилетие бурного развития молекулярной генетики позволило выделить иммуновоспалительные синдромы, сочетающие в себе аутоиммунные нарушения в тканях с глубокими повреждениями кроветворения по типу вторичной миелодисплазии. К числу таких моногенных заболеваний относится описанный Дэвидом Беком в 2020 году VEXAS-синдром (V — вакуоли в ранних эритроидных клетках и миелокариоцитах, E — аномальный убиквитин-активирующий белок E из-за мутации в гене *UBA1*, X — сцепленность с Х-хромосомой, A — аутоиммунное воспаление, S — соматические мутации). Полиморфизм гена *UBA1* влечет за собой дефект функции убиквитина, что провоцирует неконтролируемую активацию иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. У пациентов с синдромом VEXAS повышен риск развития моноклональной гаммапатии, множественной миеломы и венозной тромбоэмболии.

Цель работы. Представить первый случай диагностики VEXAS-синдрома гематологами СФО.

Материалы и методы. Анализ данных осмотра и анамнеза, полного клинического обследования пациента и результатов секвенирования гена *UBA1*.

Результаты и обсуждение. Пациент 72 лет, житель г. Омска. Болен с 2022 года. Проходил обследование по поводу анемии, тромбоцитопении, 2-стороннего плеврита, инфильтратов в легких, суставного синдрома, отеков, преходящих волн лихорадки и прогрессивного похудания. При биопсии л/у — реактивный лимфаденит неустановленной природы, в трепанобиоптате отмечены нарушения морфологии миелокариоцитов без признаков атипичной локализации очагов кроветворения. Пациент получал симптоматическое лечение. В анамнезе — эпизоды перихондрита спинки носа и ушной раковины. При осмотре: состояние удовлетворительное. На предплечьях — геморрагические высыпания по типу васкулита. Тоны сердца глухие ритмичные, акцент II тона на аорте. В легких дыхание жесткое, одиночные сухие хрипы, в нижних отделах — ослаблено. Печень +2 см, селезенка +3 см. В ОАМ протеинурия 0,5 г/л. Выявлены показатели аутоиммунной активности (иммуноблот с HEP-2 клетками): повышены антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В ОАК — анемия Hb = 70г/л с наклонностью к макроцитозу, встречаются шистоциты, каплевидные эритроциты, ретикулоцитоза не выявлено; тромбоцитопения 100×10^9 /л; о/нейтрофилез, лимфоцитопения. В стернальном пунктате выявлены выраженные признаки трехростковой дисплазии. В цитоплазме части молодых клеток эритрона и гранулоцитарного ростка — наличие отчетливой крупной необильной вокуолизации. Учитывая сочетание гематологического и аутоиммунного воспалительного синдромов с васкулитом и плевритом, эпизодами перихондрита, с учетом отмеченного феномена вакуолизации миелокариоцитов-предшественников эритро- и миелопоэза заподозрен VEXAS-синдром. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *UBA1*: отсеквенированы экзоны 2–5, найдена c.121A>C в экзоне 3, что соответствует p.M41L, что, в свою очередь, соответствует критерию VEXAS-синдрома. Таким образом, диагноз подтвержден. В настоящее время единого консенсуса по тактике терапии данной нозологии не существует, но клинические исследования по их поиску продолжаются.

Заключение. Данный случай является первым случаем VEXAS-синдрома, диагностированный гематологами СФО.

Козич Ж.М.[1], Руденкова Т.[2], Мартинков В.[1], Климкович Н.[2], Пугачева Ж.[1], Близин Д.[1], Былицкая О.[1]

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *NRAS, KRAS, BRAF* У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ

[1]ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»; [2]БГМУ, Минск

Введение. Высокий уровень распространенности мутаций в генах МАРК-сигнального пути подтверждает геномную нестабильность у пациентов с ММ. Несмотря на то что мутации в *NRAS, KRAS, BRAF* не являются специфическими для ММ и наблюдаются и при других опухолях, обнаружение их у большинства пациентов предполагает важную роль в прогрессировании миеломы.

Цель работы. Оценить клиническую значимость мутаций *KRAS, NRAS, BRAF* у пациентов с ММ.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-лабораторных данных и мутационного статуса 95 пациентов с впервые выявленной ММ, наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМи ЭЧ» г. Гомель с 2018 по 2023 г. (среднее время наблюдения составило 60 месяцев), среди них 55 женщин (57,9%) и 40 мужчин (42,1%), медиана возраста составила 64,0 года (57,0 и 70,0). Мутации в генах *NRAS, KRAS, BRAF* в клетках КМ определяли методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Выделены 2 группы: 74 (77,9%) пациента, у которых были обнаружены мутации, и группа, где мутации отсутствовали 21 (22,1%). Заболевание в обеих группах регистрировалось во II стадии ММ по ISS (75,7%), в обеих группах преобладали пациенты с секрецией IgG (55,4%, 47,6%), с высоким содержанием общего белка, превышением уровня β2-микроглобулина >3,5 мг/л, с множественными поражениями костей скелета. Разного типа мутации чаще обнаружены в группе с количеством клональных ПК в КМ >50% (p = 0,014). Наиболее часто мутировавшим геном был *KRAS* (24/32,4%). Сочетание двух мутаций *KRAS /NRAS* обнаружено в 21/28,4%, сочетание 3 мутаций *KRAS/NRAS/BRAF* обнаружено в 13/17,6%. Прогрессия заболевания развилась у 74,3% пациентов с наличием мутаций в генах и у 19% пациентов с их отсутствием. Среди пациентов с наличием мутации *KRAS* прогрессия развилась в 66,7% случаев, *KRAS/BRAF* — в 87,5% случаев, *KRAS/NRAS/BRAF* — в 76,9% случаев, *NRAS* — в 16% случаев, *KRAS/NRAS* — в 100% случаев. В ходе исследования не было выявлено достоверных различий по основным клинико-лабораторным характеристикам между группой пациентов с наличием мутаций *KRAS, NRAS, BRAF* с пациентами, у которых отсутствовали мутации. Выявлены достоверные различия по БПВ среди пациентов с наличием разных вариантов мутаций. Данные представлены на рисунке. Пациенты с любой из мутаций имели более короткую БПВ (p < 0,001). В группе с *KRAS* БПВ значимо была ниже в сравнении с группой с отсутствием мутаций (p = 0,006), а также при сравнении наличия других мутаций соответственно (*KRAS/BRAF* (p = 0,004), *KRAS/NRAS* (p < 0,001), *KRAS/NRAS/BRAF*

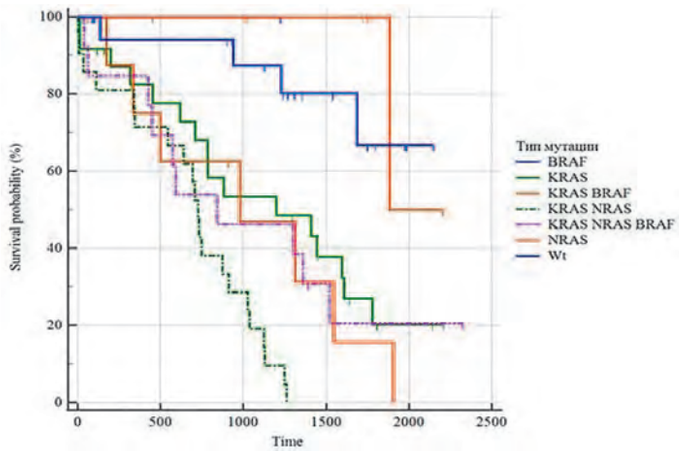


Рис. Выживаемость без прогрессии среди пациентов с различными вариантами мутаций

Таблица. Клинико-лабораторные характеристики группы пациентов ММ

Характеристики	ММ (n = 95)	
	ММ (n = 74)	ММ (n = 21)
Пол		
мужчины	32/43,2%	8/38,1%
женщины	42/56,8%	13/61,9%
Иммунохимический тип		
IgG	41/55,4%	10 /47,6%
IgA	14/18,9%	5/23,8%
IgM	1/1,4%	1/4,8%
Легкие цепи иммуноглобулинов (к,)	16/21,6%	4/19%
Несекретирующий	2/2,7%	1/4,8%
Общий белок ≥85 г/л	46/62,2%	13 /61,9%
β2-микроглобулин >3,5 мг/л	46/62,2%	13/61,9%
с поражением почек	12 /26,1%	3/14,3%
Уровень гемоглобина <100 г/л	24/ 32,4%	4/19%
Уровень ЛДГ, Ед/л >280 Ед/л	8/8,4%	1/4,8%
Уровень креатинина >170 ммоль/л	13/17,6%	3/14,3%
Уровень кальция >2,75 ммоль/л	10/13,5%	0
Наличие поражения костной ткани		
Отсутствие	7/9,5%	0
Единичные или разрежение костной ткани по данным МРТ	10/13,5%	2/9,5%
Множественные	25/33,8%	10/47,6%
Множественные с экстрамедуллярными поражениями	29/39,2%	5/23,8%
Прогрессия заболевания	55/74,3%	4/19%
Плазматические клетки в КМ >50%	11/14,9%	1/4,8%
Стадия ММ по ISS		
I	1/1,4%	1/4,8%
II	56/75,7%	17/81%
III	17/22,9%	3/14,3%

(p = 0,005)). Сочетание двух мутаций *KRAS/NRAS* оказалось самым неблагоприятным. Обнаружена взаимосвязь с количеством клональных ПК в КМ >50% и наличием мутаций *KRAS/NRAS* (p = 0,001).

Заключение. Получены достоверные различия в распределении мутаций *NRAS, KRAS, BRAF*. Чаще всего они обнаруживались у пациентов с более высоким процентом клональных ПК в КМ (>50%). Наличие любой из мутаций у первичных пациентов ММ являлось прогностически неблагоприятным признаком в отношении БПВ. При анализе данных самым неблагоприятным оказалось сочетание мутаций *KRAS/NRAS* (как в отношении с пациентами в группе с мутациями и без таковых, так и в сравнении с другими мутациями).

Колесникова М.А.[1], Федорова С.С.[1], Мелехов С.П.[1], Юрченко Г.В.[1], Турушев Н.Ж.[1], Березина О.В.[2], Поспелова Т.И.[2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НИВОЛУМАБОМ В ДОЗЕ 40 МГ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [2]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России

Введение. Устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам представляет собой основное препятствие на пути к улучшению результатов выживаемости пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Одной из опций преодоления рефрактерности у данной группы больных являются ингибиторы PD1, но и они имеют ряд побочных эффектов. Подбор эффективной дозы препарата при минимальной токсичности сегодня является приоритетной задачей в лечении ЛХ.

Цель работы. Изучить эффективность терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с рефрактерной ЛХ в г. Новосибирске.

Материалы и методы. В анализ включены 20 пациентов с рефрактерной ЛХ, которые получали терапию в ГБУЗ НСО «ГКБ № 2 г. Новосибирска», из них мужчины — 16 (80%) больных, женщины — 4 (20%) человек. Медиана (Me) линий предшествующей терапии составила 3 (от 3 до 6). Me возраста больных — 41,95 ± 15,32 года. Всем пациентам вводился ниволумаб в монорежиме в дозе 40 мг 1 раз в 14 дней, а также выполнялось ПЭТ-КТ до начала терапии ниволумабом и для оценки ответа на лечение каждые 3–6 месяцев терапии. Эффективность лечения оценивалась согласно обновленными критериям, предложенным Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году. Me наблюдения составила 26 месяцев (12–36).

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии полная ремиссия (ПР) была достигнута у 16 (80%) пациентов, у 4 (20%) — стабилизация заболевания (СЗ). Все пациенты в СЗ сохраняли ее более 2 лет, 2 пациента погибли (1 — инфекционное осложнение, 1 — желудочно-кишечное кровотечение). В группе больных с ПР терапия была завершена через 2 года у 11 (68,75%) человек. Рецидив заболевания произошел у двух больных (1 — ранний, 1 — поздний), у 1 пациента развился острый промиелоцитарный лейкоз. 8 (72,7%) пациентов после отмены терапии сохраняют ПР заболевания, из них 2 больным была выполнена ауто-ТГСК, 1 пациенту — аллогенная ТГСК. Иммунной токсичности не отмечено ни у одного из больных.

Заключение. Таким образом, ниволумаб в дозе 40 мг является эффективной опцией терапии для рефрактерных пациентов с ЛХ, позволяя добиваться длительных ремиссий у подавляющего большинства больных, в том числе после прекращения терапии, при низкой токсичности лечения.

Колесникова М.А.[1], Сенькова А.В.[2], Зенкова М.А.[2]

РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

[1]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»; [2]ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — наиболее распространенный вид острого лейкоза у взрослых, и химиотерапия остается наиболее часто используемым методом лечения этой группы гематологических заболеваний. Лекарственная устойчивость является одним из факторов, предсказывающих неблагоприятный прогноз для пациентов с лейкемией.

Цель работы. Цель исследования — проанализировать взаимосвязь между чувствительностью опухолевого клона ОМЛ к лекарственным препаратам и цитогенетическими и молекулярно-цитогенетическими аномалиями, а также ответом на терапию.

Материалы и методы. В исследование были включены 53 пациента с ОМЛ, проходивших лечение в Новосибирской областной клинической больнице № 2. Всем пациентам было проведено стандартное обследование. Чувствительность опухолевых клеток к цитостатическим препаратам оценивали с помощью теста WST-1. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические аномалии в лейкемических клетках пациентов изучали методом кариотипирования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Результаты и обсуждение. Была выявлена умеренная корреляция между ответом на терапию и делецией 5 (r = 0,50), которая имеет худшее прогностическое значение в сочетании с некоторыми другими генетическими мутациями, и сильная корреляция между резистентностью к цитарабину и мутацией *P53* (17p13.1) (r = 0,94), ответственной за нарушение путей опухолевого супрессора P53. Эти данные подтверждают наше предположение о том, что чувствительность опухолевых клеток, оцененная *in vitro*, тесно коррелирует с ответом пациентов с лейкемией на противоопухолевую терапию. При оценке цитогенетических и молекулярно-цитогенетических аномалий в лейкемических клетках пациентов с вторичным ОМЛ была обнаружена сильная корреляция между ответом на терапию и мутациями, связанными с первичной химиорезистентностью, *RELN* (q22), и изменением опухолевого супрессора, *TES* (q31) (r = 1,0 для обеих мутаций). Также наблюдалась умеренная корреляция между ответом на лечение и делецией 5. Были обнаружены корреляции между мутациями *RELN* (q22) и *TES* (q31) и лекарственной устойчивостью лейкемических клеток: умеренные корреляции с даунорубицином (r = 0,33 для обеих мутаций) и слабые корреляции с цитарабином (r = 0,27 для обеих мутаций). Была также показана сильная корреляция транслокации t(9;22)(q34;q11), которая предсказывала значительно худший исход у пациентов с ОМЛ, с резистентностью к даунорубицину (r = 0,71) и умеренная корреляция с резистентностью к цитарабину (r = 0,58). Наконец, были выявлены умеренные корреляции резистентности к цитарабину и цитогенетических аномалий, связанных с плохим прогнозом, включая *P53* (17p13.1) и *EVI1* (3q26.2) (r = 0,58 и r = 0,50 соответственно).

Заключение. Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические аномалии опухолевого клона при ОМЛ могут рассматриваться как прогностический фактор эффективности терапии.

Комиссаров К.А.[1], Дубовская С.В.[2]

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОВ С КОАГУЛОПАТИЯМИ

[1]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; [2]Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии

Введение. Врожденные коагулопатии включают гемофилию А и В, другие редкие дефициты факторов свертывания, болезнь Виллебранда, а также тромбоцитопатии. Приобретенные коагулопатии могут возникать на фоне заболеваний печени, дефицита витамина К, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), нарушения иммунологической толерантности, а также вследствие приема антикоагулянтов или антиагрегантов. Особое значение в хирургии имеют пациенты с приемом прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), поскольку их фармакокинетика и фармакодинамика требуют особого подхода к планированию операции. В периоперационном периоде наличие таких нарушений требует тщательной оценки, коррекции и мониторинга, поскольку кровотечения могут привести к тяжелым осложнениям, удлинению сроков госпитализации, необходимости в повторных операциях и увеличению смертности.

Цель работы. Снизить количество осложнений и улучшить исходы оперативных вмешательств, минимизировать риски кровотечений и тромбообразования.

Материалы и методы. 1. Основные тесты современной лабораторной диагностики: общее число тромбоцитов (PLT), агрегация тромбоцитов, протромбиновое время (ПТ)/МНО, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), определение фибриногена. 2. Специализированные анализы: антитромбин III, протеины С и S, исследование D-димера, ингибиторы и фибринолиз. 3. Новые методы: тромбоэластография и ротационная тромбоэластометрия.

Результаты и обсуждение. В случаях дефицита факторов свертывания могут применятся концентраты факторов, рекомбинантные препараты и свежезамороженная плазма. Антифибринолитические препараты широко используются для снижения кровопотерь. Пациенты, получающие антикоагулянты, требуют особого внимания: временная отмена, «мостовая терапия» или использование специфических антидотов позволяют сбалансировать риск кровотечения и тромбоза. В ряде крупных центров внедряются специализированные гемостазиологические консилиумы для оценки и планирования терапии у таких пациентов. Международные и национальные руководства предоставляют алгоритмы ведения пациентов с коагулопатиями в периоперационном периоде. Основные положения включают оценку риска кровотечения, выбор методов коррекции гемостаза, мониторинг эффективности проводимого лечения и профилактику тромбозов.

Заключение. Врожденные коагулопатии требуют применения специфических заместительных средств, включая концентраты факторов и современные рекомбинантные препараты. Генная терапия становится перспективным методом, способным значительно улучшить качество жизни пациентов с гемофилией, обеспечивая длительную экспрессию недостающего фактора и уменьшение потребности в частых инъекциях. Приобретенные коагулопатии имеют особое значение в хирургической практике, особенности которых требуют тщательного планирования операций с учетом временной отмены препаратов, оценки рисков тромбозов и кровотечений, применения специфических антидотов. Комплексное ведение таких пациентов основано на интеграции лабораторных данных, клинической оценки и рекомендаций международных руководств.

Коновалова Е.А., Росина Е.В., Вильданова Н.С., Пивошенко Я.Д., Зиганшина С.Е., Кормщикова Е.С., Тюрина И.Д., Шерстнев Ф.С.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АНТИТЕЛ IgG К ПОВЕРХНОСТНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДОНОРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Иммуноспецифическая плазма, содержащая антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBsAg), является основой для производства иммуноглобулина человека против гепатита В, который применяется для экстренной профилактики заболевания после контакта с вирусом. Определение анти-HBsAg проводят методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием зарегистрированных тест-систем. В Российской Федерации для этих целей доступны отечественные наборы реагентов: «Инвитролоджик HBsAg-антитела» (ООО «Медико-биологический Союз», Россия) (ИЛ), «ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg» (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия) (ДС), «ВектоHBsAg-антитела» (АО «Вектор-Бест», Россия) (ВБ). Они позволяют проводить количественное определение анти-HBsAg в международных единицах (МЕ).

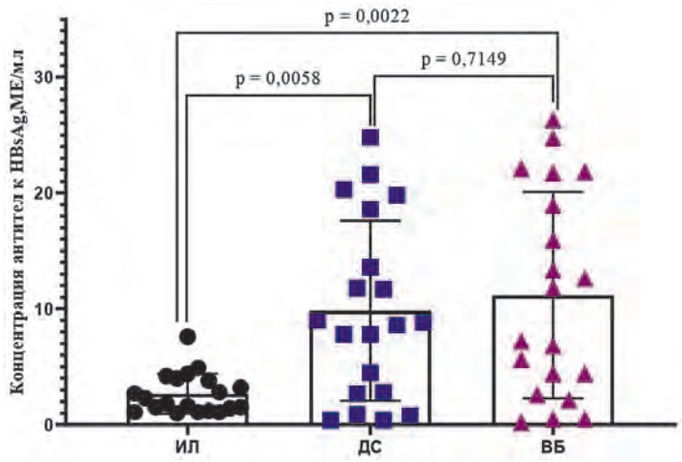


Рис. Сравнительный анализ результатов определения содержания антител IgG в плазме крови доноров к поверхностному антигену вируса гепатита В с использованием различных тест-систем

Цель работы. Провести сравнительный анализ результатов определения анти-HBsAg в плазме крови доноров с использованием вышеуказанных тест-систем.

Материалы и методы. Объекты исследования — образцы плазмы крови доноров, иммунизированных против гепатита В (n = 20). ИФА проводили в соответствии с инструкциями по применению наборов реагентов ИЛ, ДС, ВБ. Статистическую обработку результатов определения анти-HBsAg в плазме крови доноров выполняли с помощью программы MS Excel (Microsoft Corporation, США). Содержание анти-HBsAg представляли в виде медианы, минимального и максимального значения. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка, значимость различий определяли посредством апостериорного анализа средних значений с использованием критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. Содержание анти-HBsAg в плазме крови доноров составило 2,1 (1,0–7,6) МЕ/мл при выполнении анализа с применением набора реагентов ИЛ, 8,7 (0,4–24,8) МЕ/мл при использовании тест-системы ДС, 9,5 (0,2–26,3) МЕ/мл при тестировании на ВБ. Результаты анализа средних представлены на рисунке. Как видно из графических данных, значения концентраций анти-HBsAg, полученных с использованием диагностикумов ДС и ВБ, статистически эквиваленты между собой (ДС-ВБ: p = 0,7). В то же время данные анализа при тестировании на наборе ИЛ значимо отличались от результатов с применением двух других тест-систем (ИЛ-ВБ: p = 0,002, ИЛ-ДС: p = 0,006). Несмотря на то что все перечисленные диагностикумы сконструированы на основе рекомбинантного HBsAg серотипов ad и ay, выявленные расхождения результатов могут быть обусловлены соотношением серотипов вируса

в составе иммобилизованного антигена. Кроме того, на результаты количественного определения в значительной степени влияет методика калибровки контрольных образцов. Для унификации данных определения анти-HBsAg при использовании различных тест-систем необходимо применение стандартного образца, аттестованного в МЕ.

Заключение. Сравнительный анализ результатов определения анти-HBsAg в плазме крови доноров с применением различных тест-систем показал расхождение данных. Унифицировать результаты тестирования возможно с использованием соответствующего стандартного образца, откалиброванного в МЕ.

Коптева О.С., Лаушкина В.О., Шакирова А.И., Сергеев В.С., Лепик К.В., Попова М.О., Кулагин А.Д.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ TALEN-ОПОСРЕДОВАННОГО НОКАУТА CCR5 В ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ CD34⁺ КЛЕТКАХ У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРЕД АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Функциональное излечение ВИЧ-инфекции возможно благодаря аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от гомозиготного донора CCR5Δ32. Альтернативой этому подходу для пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) является трансплантация собственных ГСК с редактированием гена CCR5. Актуальность исследования определяется отсутствием данных об эффективности нокаута CCR5 с использованием технологии TALEN в ГСК пациентов с онкогематологическими патологиями.

Цель работы. Исследование эффективности редактирования CCR5 с помощью CCR5-Uco-hetTALEN и его влияния на функциональные свойства ГСК больных ЛПЗ, полученных в ходе подготовки к аутологичной трансплантации ГСК, в сравнении с ГСК здоровых доноров.

Материалы и методы. CD34⁺ ГСК сепарировали магнитными частицами из афереза трех здоровых доноров (мобилизация Г-КСФ) и трех пациентов с резистентными/рефрактерными ЛПЗ (мобилизация: Г-КСФ, химиомобилизация с Плериксафором или Цитарабин + Г-КСФ). Чистоту подтверждали проточной цитометрией, затем клетки активировали в среде StemSpan SFEM II с TPO, SCF, Flt3. Трансфекцию CCR5-Uco-hetTALEN выполняли электропорацией мРНК с 5-метоксиуридином. Клетки инкубировали 24 ч при 32 °C, затем при 37 °C. Через сутки после трансфекции по 200 клеток образцов высевали в метилцеллюлозу в трех повторах для анализа колониеобразования. Частоту нокаута CCR5 оценивали цифровой капельной ПЦР (цкПЦР) на 4-е и 11-е сутки. Результаты представлены как среднее ± SD. Статистическую значимость ($p < 0,05$) определяли по критерию Манна — Уитни.

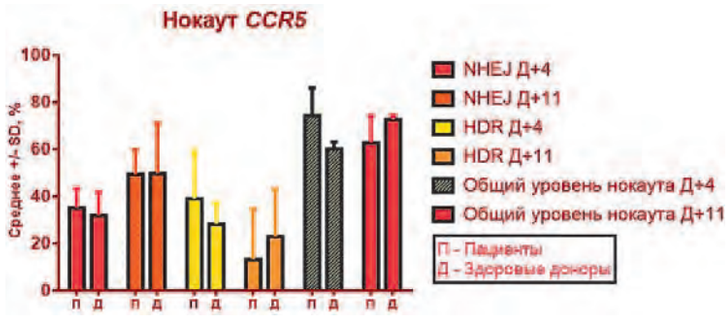


Рис. 1. Уровни нокаута CCR5 в ГСК пациентов и здоровых доноров после трансфекции мРНК CCR5-Uco-hetTALEN

Результаты и обсуждение. Были проанализированы образцы афереза здоровых доноров и пациентов с чистотой селекции 52,2–95,2% (79 ± 15,4). Общий уровень нокаута в ГСК пациентов на 4-й день составил 74,3 ± 11,8% (один пациент исключен по причине малого количества событий в цкПЦР), в образцах здоровых доноров 60,2 ± 2,9% (p = 0,20) (рис. 1). В конечной точке эксперимента эти значения составили 62,8 ± 11,6 и 72,7 ± 1,8% соответственно (p = 0,70). При этом статистически значимых отличий доли негомологичного (NHEJ) и гомологичного (HDR) сшивания концов двухцепочечного разрыва в CCR5, определенных методом цкПЦР в группах здоровых доноров и пациентов, выявлено не было. На финальный день эксперимента негомологичная репарация присутствовала в CD34⁺ клетках пациентов и здоровых доноров в 49,5 ± 10,2% и 49,8 ± 21,5% (p = 0,90), гомологичная — в 13,2 ± 21,4 и 22,9 ± 20,1% (p > 0,99). Анализ колониеобразующих свойств модифицированных ГСК показал (рис. 2), что количество гранулоцитарно-макрофагальных колоний из ГСК здоровых доноров было статистически больше, чем из ГСК пациентов (p = 0,02). Средние значения суммы эритроидных колоний в группе здоровых доноров составили 10,7 ± 8,1 против суммы колоний в группе пациентов 7,6 ± 3,6 (p = 0,71).

Заключение. На ГСК пациентов с онкогематологическими новообразованиями была показана эффективность редактирования гена CCR5 посредством сайт-специфической нуклеазы TALEN, аналогичная модифицированию клеток здоровых доноров.

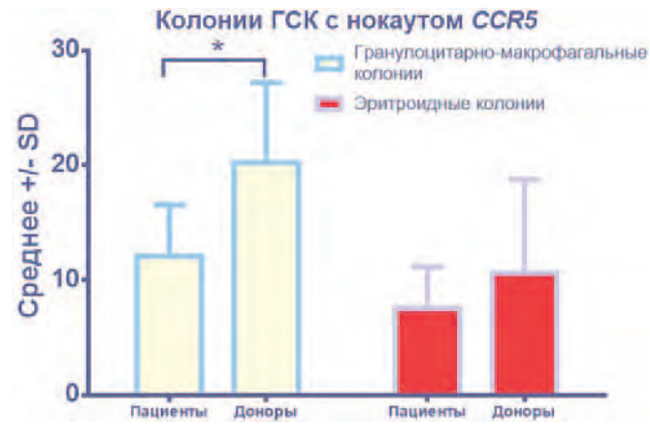


Рис. 2. Анализ колониеобразующих свойств генетически модифицированных с помощью мРНК CCR5-Uco-hetTALEN ГСК пациентов и здоровых доноров на 11-й день после трансфекции

Корастылева А.М., Соловьев М.В., Менделеева Л.П.

БИКЛОНАЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ КАК НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Биклональная множественная миелома (ММ) представляет собой редкий вариант плазмоклеточной дискразии, характеризующийся секрецией двух различных моноклональных иммуноглобулинов. На ее долю приходится примерно 1–6% всех случаев ММ. В настоящее время недостаточно исследований, касающихся клинико-биологических характеристик, ответа на лечение и прогноза.

Цель работы. Описать серию клинических случаев биклональной ММ и оценить эффективность таргетной терапии.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2025 г. в отделение гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком ТКМ и гемопоэтических стволовых клеток было госпитализировано 1072 пациента с ММ. Среди них у 4 (0,4%) (2 женщины,

2 мужчин, медиана возраста 49,5 года) при диагностике была выявлена секреция двух моноклональных иммуноглобулинов: содержание парапротеина Gк (медиана 26,5 г/л) превалировало над содержанием Ак (медиана 6,55 г/л), экскреция белка Бенс-Джонса выявлена у трех пациентов. Медиана плазматических клеток по данным миелограммы составила 16,8%. Анемия от 70 до 116 г/л диагностирована у троих пациентов, в двух случаях отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации до 56 мл/мин/1,73 м^2. Распространенный остеодеструктивный процесс наблюдался у всех пациентов, костная плазмоцитома выявлена у одного пациента. Всем пациентам проводилась индукционная противоопухолевая терапия бортезомиб-содержащими схемами, в 3-х случаях в качестве II линии терапии в индукцию включены моноклональные антитела и/или леналидомид. По завершении индукционного этапа лечения всем пациентам была выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) с предтрансплантационным кондиционирование мелфаланом 200 мг/м^2.

Результаты и обсуждение. В результате индукционного лечения у 3-х больных была достигнута очень хорошая частичная ремиссия, и у 1-го зафиксирована рефрактерность к 2-м линиям терапии. При этом было отмечено, что скорость редукции содержания парапротеина Ак опережала редукцию Gк. После ауто-ТГСК у 1-го пациента была достигнута полная ремиссия, которая сохраняется в течение 60 месяцев. У 3-х пациентов была диагностирована прогрессия заболевания через 3, 4 и 27 месяцев.

Заключение. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что при биклональной (Gк + Ак) множественной миеломе содержание парапротеина Gк в дебюте во всех случаях было выше, чем содержание Ак. При этом и скорость редукции парапротеинов в результате таргетной терапии отмечалась в пользу парапротеина Ак. При прогрессии заболевания в первую очередь возрастало содержание иммуноглобулина Gк. Несмотря на адекватную индукционную терапию и проведение ауто-ТГСК, лишь в одном случае удалось достичь полной ремиссии, а в двух случаях продолжительность выживаемости без прогрессии была была крайне низка и составила 3–4 месяца. Наше наблюдение может свидетельствовать, что наличие биклональной секреции является неблагоприятным прогностическим фактором при ММ.

Коробкин Е.А.

ОПЫТ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И ЛИМФОМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «ЧОКБ»

Введение. Лимфомы представляют собой онкогематологические заболевания, занимающие значимое место в структуре онкологической заболеваемости. Множественная миелома (ММ) — вторая по распространенности злокачественная опухоль крови среди лимфом. Аутологичная трансплантация костного мозга (ауто-ТКМ) представляет собой важный этап в лечении ММ и некоторых лимфом. Первый этап заключается в мобилизации собственных гемопоэтических стволовых клеток пациента и их криоконсервирование. На следующем этапе после подготовки пациента при отсутствии противопоказаний производится кондиционирование. В нашем центре используется два стандартных режима кондиционирования: для лимфом используется BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), а для ММ — Mel200 (мелфалан в дозировке 200 мг×м^2). После кондиционирования аутотрансплантат вводится внутривенно с соблюдением правил асептики и антисептики. При ММ ауто-ТКМ рассматривается как стандарт лечения у пациентов в удовлетворительном общем состоянии и возрасте 65–70 лет. У пациентов с лимфомами, особенно при рецидивах или рефрактерных формах, ауто-ТКМ также является эффективной терапевтической опцией. После достижения частичной или полной ремиссии на фоне химиотерапии пациенту проводится ауто-ТКМ как метод консолидации, повышающий вероятность долгосрочного контроля заболевания. Таким образом, ауто-ТКМ остается одним из ключевых инструментов интенсификации терапии у определенных категорий пациентов с лимфомами и ММ.

Цель работы. Определить эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, выполняемых в Челябинске.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Челябинской областной клинической больницы на 46 пациентах, которым была показана ауто-ТКМ, подписавших информированное согласие. Группу 1 составили 30 пациентов с ММ, группу 2 — 16 пациентов с лимфомами.

Результаты и обсуждение. По данным нашего исследования, группа 1 отличалась преобладанием пациентов мужского пола 18 (60%) против 12 (40%), тогда как в группе 2 соотношение пациентов по полу было одинаковое. Всем пациентам в группе 1 проводилось кондиционирование в режиме Mel200, в группе 2 — использовали BEAM. В группе 1 миелотоксическая аплазия кроветворения развивалась на 5-й день после ауто-ТКМ, а в группе 2 — на 4-й. Восстановление миелопоэза в группе 1 наблюдалось на 14-е сутки после ауто-ТКМ, а в группе 2 — на 17-е сутки. В период аплазии кроветворения у 90% пациентов во всех группах наблюдались инфекционные осложнения. После констатации приживления трансплантата все пациенты были направлены на амбулаторное наблюдение. На 30-е сутки после ауто-ТКМ в группе 1 у 82% пациентов констатирована полная ремиссия (ПР), у 12% очень хороший частичный ответ (ОХЧО), у 6% — частичная ремиссия (ЧР), в группе 2 у 70% пациентов достигнут ОХЧО, у 22% достигнута ЧР, у 8% — стабилизация.

Заключение. Аутологичная трансплантация костного мозга представляет собой высокоэффективный метод интенсифицированного лечения при множественной миеломе и рецидивных/рефрактерных формах лимфом. Она позволяет добиться глубокой ремиссии, увеличить безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с химиотерапевтическими схемами.

Королева Д.А.[1,2], Щецова О.О.[1], Габеева Н.Г.[1], Бадмажапова Д.С.[1], Ковригина А.М.[1], Бидерман Б.В.[1], Никулина Е.Е.[1], Судариков А.Б.[1], Галстян Г.М.[1], Обухова Т.Н.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ПО ПРОТОКОЛУ «ПТЛ-2022»

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

Введение. Первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) относится к прогностически неблагоприятной группе экстранодальных ДВККЛ иммунопривилегированных органов и генетическому подтипу MCD/C5/MYD88. Эффективность стандартных протоколов терапии крайне низкая, особенно при распространенных стадиях заболевания с высоким риском рецидива в ЦНС. Разработанный в 2022 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ протокол «ПТЛ-2022» дифференцировал больных в зависимости от возраста и вовлечения ЦНС и включал интенсификацию индукционной терапии с интеграцией таргетных препаратов и высокодозную консолидацию в группе моложе 65 лет (таблица).

Цель работы. Представить промежуточные результаты терапии больных ПТЛ по протоколу «ПТЛ-2022».

Материалы и методы. В период с 2021 по 2025 г. в протокол «ПТЛ-2022» было включено 12 больных ПТЛ. Средний возраст больных — 57 (43–75) лет, старше 60 лет — 5 (42%). Метод диагностики: орхифуниколэктомия — 10 случаев (83%), биопсия — 2 случая (17%). Стадии по Ann Arbor: IE — 2 (17%), IIE — 1 (8%), IV — 9 (75%)

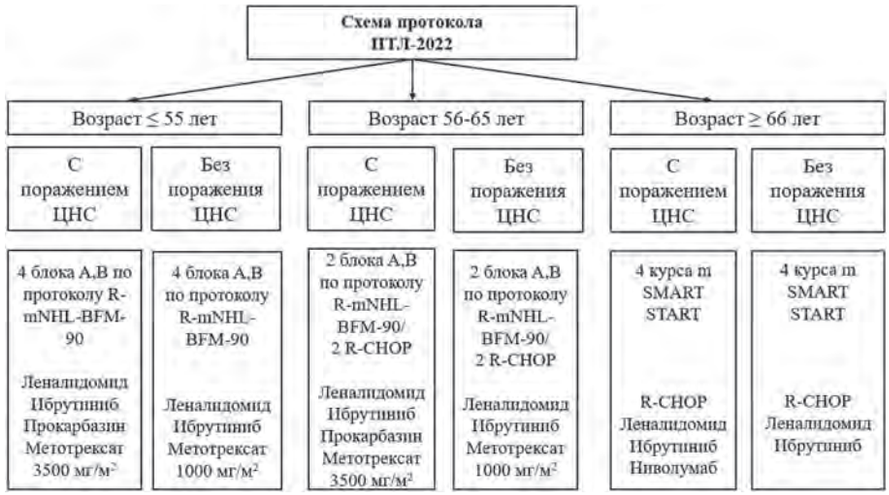
больных. Мутации в генах *MYD88* и *TP53* были выявлены у 7/11 (64%) и у 4/11 (36%) больных соответственно. Вовлечение ЦНС выявлено у 6 (50%) больных: 1 — поражение паренхимы, 5 — нейролейкемия (1 — ИФТ, 4 — mutMYD88).

Результаты и обсуждение. Из 12 больных 11 полностью завершили лечение, 1 — терапия продолжается. Из 11 больных 5 проводилась терапия по схеме R-mNHL-BFM-90 с ибрутинибом и леналидомидом с последующей ауто-ТГСК, 4 — по схеме R-mNHL-BFM-90/R-CHOP с ибрутинибом и леналидомидом с последующей ауто-ТГСК, 2 — по схеме R-CHOP с ибрутинибом и леналидомидом.

Все 11 больных достигли ПР заболевания, в том числе пациент с сочетанным поражением вещества головного мозга и яичка. Из 11 у 2 (18%) больных с мутациями в гене *TP53* развились ранние рецидивы заболевания (+4, +5 мес.): 1 — с рецидивом в малом тазу впоследствии умер от прогрессии, 1 — с рецидивом в ЦНС достиг второй ПР на фоне терапии биспецифическим моноклональным антителом с венетоклаксом и помалидомидом. Таким образом, при среднем сроке наблюдения 22 (7–50) месяца живы в ПР 10 больных.

Заключение. Первые результаты протокола «ПТЛ-2022» показали высокую эффективность и безопасность. В дебюте заболевания была отмечена высокая частота вовлечения ЦНС (50%). У 50% больных (2/4) с мутациями в гене *TP53* развились ранние рецидивы заболевания, что требует усовершенствования подходов в терапии для этой подгруппы (консолидация CAR-T-клеточной терапии или интеграция биспецифических антител на ранних этапах лечения.

Таблица. Схема протокола «ПТЛ-2022»



Королева Е.С., Зейлер Е.И., Рожкова Н.С., Загуменная С.С., Кривоносова Н.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА НА РАЗЛИЧНЫХ АНАЛИЗАТОРАХ В УСЛОВИЯХ ОТСУТСТВИЯ РЕГЛАМЕНТИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ

КГБУЗ «КСПК»

Введение. Постановление Правительства РФ от 14.05.2025 № 641, утверждающее Правила заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов, не содержит унифицированных методик проведения контроля показателей безопасности компонентов крови, а приказ Минздрава России от 28.10.2020 № 1167н, регламентирующий требования к организации деятельности субъектов обращения донорской крови, включая штатные нормативы и стандарт оснащения, не содержит утвержденного перечня оборудования применительно к определению показателей. Это приводит к использованию аналитических систем с разным методом определения, диапазоном и линейностью измерения для определения одного показателя.

Цель работы. Провести сравнительный анализ результатов измерения концентрации свободного гемоглобина (Hbcв) на анализаторах «HemoCue Plasma/Low Hb», «DREW-3» и «МиниГем+».

Материалы и методы. Параллельно исследованы 66 единиц компонентов крови по показателю Hbcв на анализаторах с различными характеристиками (табл. 1). Проведен статистический анализ для оценки корреляции между результатами измерения концентрации Hbcв на трех анализаторах и анализ по Бланду — Олтмену для оценки взаимозаменяемости методов. В качестве опорных значений приняты результаты, полученные на «HemoCue Plasma/Low Hb».

Результаты и обсуждение. При рассмотрении результатов было отмечено занижение показателей на анализаторах «DREW-3» (на 16%) и «МиниГем+» (на 28%) в сравнении со значениями, полученными на «HemoCue Plasma/Low Hb» (табл. 2). Сравнение анализаторов выявило высокую воспроизводимость измерений (r = 0,97–0,98). Анализ по Бланду — Олтману выявил систематическую ошибку результатов Hbcв на «МиниГем+» и «DREW-3» в сравнении с «HemoCue Plasma/Low Hb» –0,7 и –0,4 г/л соответственно. С увеличением концентрации Hbcв в образцах наблюдался рост отклонений измеренных показателей от опорного значения, что говорит об ограничении для взаимозаменяемости оборудования при определении Hbcв.

Заключение. Несмотря на высокую воспроизводимость, использование приборов с линейностью 0–400 г/л для измерения низких концентраций Hbcв не является полностью эквивалентным специализированному прибору «HemoCue Plasma/Low Hb», что приводит к значительным погрешностям и не позволяет достоверно определять величину Hbcв, необходимого для расчета величины гемолиза в компонентах крови. Это приводит к риску выпуска недоброкачественной продукции. Для минимизации данных рисков требуются единые методики и утвержденный перечень оборудования для проведения контроля по показателям безопасности компонентов крови на законодательном уровне.

Таблица 1. Сравнительная характеристика анализаторов, использованных для определения свободного гемоглобина (Hbcв) в компонентах крови

Параметр	Анализатор низких значений гемоглобина «HemoCue Plasma/Low Hb»	Гемоглобинометр «ГФП-01 МиниГем+»	Автоматический анализатор «DREW-3»
Измеряемый показатель	Свободный гемоглобин	Общий гемоглобин	18 параметров образца крови, в т.ч общий гемоглобин
Принцип метода	Модифицированный гемиглобинцианидный метод с дифференциальной фотометрией	Гемихромный метод	Гемиглобинцианидный метод
Диапазон измерения, г/л	0–30	0–400	6–240
Длина волны, нм	570 и 880	540	535

Таблица 2. Сравнение результатов измерения концентрации свободного гемоглобина (Hbcв) на различных анализаторах

Анализатор	Концентрация свободного гемоглобина (г/л), $M \pm m$
«HemoCue Plasma/Low Hb»	2,5 ± 0,7
«DREW-3»	2,1 ± 0,7
«МиниГем+»	1,8 ± 0,5

Королева О.М.[1], Никуличева А.С.[1], Васильева В.А.[1], Довыденко М.В.[1], Овсянникова Л.С.[1], Падерина А.С.[1], Борисова Ю.В.[1], Андреенко А.И.[1], Баксанов Т.М.[1], Дроков М.Ю.[1], Кузьмина Л.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, 12-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

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

Введение. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — редкое осложнение, которое возникает при несовместимости групп крови у донора и реципиента по системе АВ0. Одним из механизмов развития является перекрестная реактивность между антигенами группы крови донора и антителами реципиента (изогемагглютинины), из-за которой возникает иммунологический конфликт, что, в свою очередь, ведет к угнетению эритропоэза и развитию трансфузионно-зависимой анемии. Единого подхода к терапии на сегодняшний день не существует.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	*n* = 32
Пол, *n* (%): муж/жен	14/18
Возраст, медиана	37 (19–66)
Диагнозы: ОМЛ/МДС	15/9
ОЛЛ	4
АА	2
ХМЛ	1
ЛПЗ	1
Вид кондиционирования: MAC/ RIC	16/26
Вид ТКМ	
Родственная совместимая	11
Гаплоидентичная	3
Неродственная совместимая	13
Неродственная частично-совместимая	5
Источник трансплантата: СКК/КМ	24/8
Схема профилактики РТПХ	
АТГАМ + ЦСА + ММФ / АТГАМ + ЦСА + МТХ	7/4
ЦФ + ЦСА + ММФ / ЦФ + руксолитиниб	15/1
ЦСА + МТХ	5
АВ0-несовместимость	
большая /реципиент---донор	
O(I) --- A(II)/B(III)/AB(IV)	20/7/1
двунаправленная /реципиент---донор	
B(III) --- A(II)	4

Цель работы. Проанализировать методы терапии их эффективность в терапии ПККА.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ развитие ПККА после алло-ТГСК констатировано у 32 больных. Характеристика больных представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Двоим пациентам терапия ПККА не проводилась, у одного развился рецидив ОМЛ, у второго — ОРТПХ IV ст. Терапия проведена 30 больным. У всех был достигнут полный ответ, при этом линий терапии было от 1 до 5. В 1-ю линию терапии проведены: процедуры плазмафереза (ПЗФ) — 29 пациентам, медиана количества процедур 7 (1–12), элтромбопаг применили у 1, полный ответ (ПО) был достигнут у 9 пациентов (30%), получивших ПЗФ. Во вторую и более линий терапии использовались такие подходы: ритуксимаб — 14, ПО достигнут у 3 (21%) больных; ТЛД — 9 (ПО — 6 (66%)); плазмасорбция — 8 (ПО — 5 (62%)); даратумомаб — 3 (ПО — 3 (100%)); элтромбопаг — 2 (ПО — 1 (50%)).

Заключение. Стандартные методы первой линии, включая плазмаферез и ритуксимаб, продемонстрировали ограниченную эффективность в терапии ПККА после алло-ТГСК: частота полного ответа составила 30 и 21% соответственно. Существенно более высокую результативность показали методы, используемые в качестве второй и последующих линий терапии, — плазмасорбция, ТЛД и даратумумаб, где частота полного ответа достигала 62–100%. Отмечено, что в случае применения даратумумаба был достигнут полный ответ у всех пациентов, однако число наблюдений остается крайне небольшим

Королева О.М.[1], Ушаева Т.Р.[1], Вартикян А.А.[1], Наконечный В.А.[1], Овсянникова Л.С.[1], Падерина А.С.[1], Борисова Ю.В.[1], Андреенко А.И.[1], Баксанов Т.М.[1], Васильева В.А.[1], Довыденко М.В.[1], Кузьмина Л.А.[1], Мамонов В.Е.[1], Данишян К.И.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика:	*n* = 35
Пол: муж/жен	15/20
Возраст, медиана	39 (21–61)
Тотальное эндопротезирование 1-го сустава	17
2-х суставов	18
Диагнозы:	
ОМЛ/МДС	15/4
ОЛЛ	13
ХМЛ	1
ЛПЗ	2
ГКС-содержащие схемы ХТ до алло-ТГСК	14
Вид кондиционирования: MAC/ RIC	4/31
Вид ТКМ	
Родственная полностью совместимая	8
Родственная гаплоидентичная	5
Неродственная совместимая	16
Неродственная частично-совместимая	6
Источник трансплантата: СКК/КМ	24/11
Схема профилактики РТПХ	
АТГАМ + ЦСА + ММФ	11
ЦФ + ЦСА + ММФ	16
другие	8
ОРТПХ в анамнезе	18
I–II ст.	8
III–IV ст.	10
ХрРТПХ в анамнезе	20
умеренная ст.	6
тяжелая ст.	14

Введение. Приоритетом в терапии онкологических заболеваний является не только полное излечение, но и возвращение больного к активной и работоспособной жизни. Асептический некроз головок бедренных костей (АНГБК) у больных с гемобластозами после алло-ТГСК, по данным различных авторов, встречается от 3 до 19% и является серьезным осложнением, которое ухудшает качество жизни. Иммуносупрессивная терапия, включающая циклоспорин и глюкокортикостероиды (ГКС) является одним из основных факторов риска. Эффективной консервативной терапии в настоящее время не существует. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТБС) является эффективным методом восстановления и устранения болевого синдрома.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ТЭТБС у пациентов с гемобластозами после проведения алло-ТГСК.

Материалы и методы. С 2013 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было выполнено 53 операции ТЭТБС у 35 пациентов с гемобластозами после алло-ТГСК. Характеристика пациентов представлена в таблице. До операции уровень дисфункции тазобедренного сустава по HSS составил 67–73 баллов, по ВАШ — 7–10 баллов. Иммуносупрессивная терапия на момент оперативного вмешательства проводилась 18 пациентам.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения за больными после ТЭТБС составила 48 мес. (1–152). Двое погибли от рецидива основного заболевания, 1 — от инфекционных осложнений на фоне РТПХ. В настоящее время живы 32 пациента. В раннем послеоперационом периоде ни у одного пациента не наблюдались тяжелые инфекционные и тромботические осложнения. Всем

больным проводилась ранняя активизация. Отмечены хорошие функциональные результаты, оцененные по HHS 87–93 баллов, ВАШ — 0–1. Отмечена полная остеоинтеграция компонентов эндопротеза в стандартные сроки и отсутствие инфекционных осложнений.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют возможность успешного и безопасного проведения ТЭТБС у пациентов с гемобластозами после алло-ТГСК без ухудшения прогноза основного заболевания. Все пациенты достигли значительного улучшения качества жизни и вернулись к полноценной физической активности.

Косачева Ю.И., Кожемяко О.В., Кривоносова Н.В.

СКРИНИНГ НА НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ПЕРВИЧНЫХ ДОНОРОВ В г. ХАБАРОВСКЕ

КГБУЗ «КСПК»

Введение. Инфекционная безопасность компонентов донорской крови определяет предупреждение передачи гемоконтактных инфекций от донора реципиенту. Скрининговая диагностика и вакцинация против вирусного гепатита В (ВГВ) привели к значительному снижению заболеваемости и предотвращению формирования хронических форм инфекции. Однако, несмотря на доступность чувствительных тест-систем для обнаружения HBsAg, по-прежнему имеют место случаи посттрансфузионного ВГВ. Это связано с тем, что вирус может длительное время находиться в латентном состоянии в ткани печени, а в некоторых случаях — и в крови HBsAg-отрицательных лиц. Таким образом, латентный ВГВ представляет реальную угрозу распространения вируса в популяции и его активации в организме человека в условиях иммуносупрессии. Российская Федерация является одним из лидеров по внедрению и использованию новейших технологий в области инфекционной безопасности крови и ее компонентов, а также по медицинскому отбору донорских кадров. Вниманию медицинских специалистов представлен проект приказа взамен действующего приказа МЗ РФ от 28 октября № 1166н, где планируется к внедрению дополнительное исследование образцов крови первичных доноров на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В (HBcore-Ag).

Цель работы. Оценить частоту встречаемости антител к HBcore-Ag ВГВ при скрининговом тестировании образцов крови первичных доноров г. Хабаровска.

Материалы и методы. Иммуноферментный анализ, анализ, синтез, обобщение данных и описательная статистика.

Результаты и обсуждение. При бессимптомном течении ВГВ и у реконвалесцентов количество ДНК ВГВ и HBsAg уменьшаются вплоть до полной элиминации. Анти-HBcore антитела обнаруживаются в организме на протяжении многих лет или в течение всей жизни, даже после полного выздоровления, позволяя выявлять ВГВ-инфицированных лиц в HBsAg-негативной стадии заболевания. В отделе лабораторной диагностики КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» г. Хабаровска в ноябре 2025 г. исследовано 103 образца крови первичных доноров. Суммарные анти-HBcore-Ag антитела выявляли методом ИФА наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» Новосибирск. В таблице представлены сравнительные результаты исследований образцов крови доноров г. Хабаровска на наличие анти-HBcore-Ag антител: избирательного исследования образцов крови первичных доноров в 11.2025 г., избирательного исследования образцов крови доноров в соответствии с приказом МЗ РФ от 28 октября № 1166N в 2021–2022 гг., когортного одномоментного скринингового исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2020 г. Результаты исследований демонстрируют высокую частоту выявления антител к ядерному антигену ВГВ во всех группах доноров — от 3,6 до 15,8%.

Заключение. Внедрение тестирования на наличие анти-HBcore-Ag антител у всего донорского контингента — это сложный, экономически затратный процесс, сопровождающийся повышением себестоимости заготовленных компонентов, а также утратой донорских кадров, но являющийся важным шагом к повышению инфекционной безопасности клинического использования донорских сред.

Таблица. Сравнительные результаты исследования образцов крови доноров г. Хабаровска на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В

Характеристика доноров	Избирательное исследование образцов крови первичных доноров 11.2025 г. (*n* = 103)	Избирательное исследование образцов крови доноров в соответствии с приказом МЗ РФ от 28 октября № 1166N в 2021–2022 гг. (*n* = 241)	Когортное одномоментное скрининговое исследование, проведенное в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2020 г.
Женщины, *n* (%)	47 (46)	108 (45)	230 (46,1)
Возраст, лет	28,7 ± 0,5	32,5 ± 0,6	28,2 ± 0,4
Первичные доноры, *n* (%)	103 (100)	38 (15,8)	132 (26,5)
Повторные доноры, *n* (%)	0	203(84,2)	367 (73,5)
Положительный результат на анти-HBcor, всего, *n* (%)	5 (4,9)	35 (14,5)	18 (3,6)
Положительный результат на анти-HBcor, у первичных доноров, *n* (%)	5 (4,9)	6 (15,8)	Нет данных

Костин Ф.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РФ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРАКТИКИ И ВЕКТОР РАЗВИТИЯ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Медицинская реабилитация пациентов детского возраста с онкологическими и гематологическими заболеваниями представляет собой сложную междисциплинарную задачу. Неравномерность распределения реабилитационных ресурсов между регионами обуславливает необходимость создания унифицированных подходов с учетом территориальных особенностей.

Цель работы. Проанализировать существующие модели медицинской реабилитации в субъектах РФ и разработать концепцию оптимизации реабилитационной помощи детям с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Анализ нормативно-правовой базы; многоцентровое исследование (12 регионов РФ), которое включало в себя анкетирование медицинских работников (*n* = 215), анализ индивидуальных программ реабилитации (*n* = 149); оценка эффективности реабилитационных мероприятий, а также инфраструктуры реабилитационных центров.

Результаты и обсуждение. Выявлены 3 основные модели организации реабилитации: специализированные отделения в онкоцентрах (42%); общие реабилитационные центры (35%); амбулаторно-поликлиническая служба (23%). Установлены ключевые дефициты: недостаток мультидисциплинарных бригад (68% учреждений); ограниченное использование доказательных методик (41%); отсутствие преемственности между этапами лечения (57%). Главным недостатком можно считать отсутствие централизованных региональных маршрутизационных схем для пациентов, которым необходима реабилитация.

Заключение. Предлагаемая модель организации реабилитационной помощи позволяет: унифицировать подходы с учетом региональных возможностей; обеспечить преемственность между этапами оказания помощи; повысить эффективность реабилитационных мероприятий. Перспективные направления развития: разработка федеральных клинических рекомендаций; активное внедрение телемедицинских консультаций; активная маршрутизация пациентов (при отсутствии в регионе реабилитационных центров).

Костин Ф.Н.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Современная детская онкология и гематология требует мультидисциплинарного подхода и непрерывного медицинского сопровождения пациентов. Особую значимость приобретают телемедицинские технологии, позволяющие преодолеть географические барьеры и обеспечить своевременную экспертизу для детей из отдаленных регионов.

Цель работы. Оценить эффективность телемедицинских технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и определить их влияние на качество оказания специализированной помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных за 2019–2024 гг.: количество телемедицинских консультаций; география обращений (охват субъектов РФ); оценка временных показателей (сроки постановки диагноза, коррекции терапии); опрос врачей (удовлетворенность, клиническая эффективность).

Результаты и обсуждение. Объем телемедицинской помощи: Проведено более 72 тысяч телемедицинских консультаций (ежегодный прирост на 25–30%). Охвачено 89 регионов РФ, включая Луганскую, Донецкую Народные Республики, Запорожскую, Херсонскую области. Эффективность: сокращение сроков постановки диагноза на 40%; оптимизация схем лечения у 62% пациентов после телемедицинских консультаций; снижение частоты госпитализаций для повторной диагностики на 35%. Организационные преимущества: создана единая система дистанционного мониторинга пациентов на терапии. Ограничения: дефицит технической оснащенности в отдельных регионах.

Заключение. Опыт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России подтверждает высокую клиническую и организационную эффективность телемедицины в детской онкологии и гематологии. Перспективные направления: развитие мобильных телемедицинских решений для динамического наблюдения; интеграция с федеральными регистрами для преемственности помощи; расширение образовательных программ для региональных специалистов.

Костоева Х.Я.[1], Кравцова А.А.[1], Мангасарова Я.К.[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ НИВОЛУМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Введение. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) заняли важное место в лечении классической лимфомы Ходжкина (КЛХ), включая первую линию. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИНЯ), вызываемые ИКТ, остаются фактором, ограничивающим применение этих препаратов. Частота ИНЯ любой степени при монотерапии ИКТ солидных опухолей составляет ~30%. Наиболее часто встречаются эндокринные и дерматологические осложнения, тогда как ревматологические и нейромышечные формы наблюдаются у 1–5% пациентов, но могут вызывать серьезные длительные функциональные нарушения. Согласно рекомендациям ASCO, раннее выявление таких ИНЯ и своевременное назначение глюкокортикостероидов (ГКС) имеют ключевое значение для профилактики стойких расстройств и безопасного продолжения иммунотерапии.

Цель работы. Демонстрация двух случаев редких ИНЯ ревматологического и неврологического профиля у первичных пациентов с КЛХ, получавших терапию по деэскалационной схеме с включением ниволумаба.

Материалы и методы. Пациент 1. После 3к терапии появились интенсивные боли, отечность и выраженная скованность в крупных суставах, значительно ограничившие самостоятельную активность. МРТ выявила тендинопатию коленных суставов, теносиновит голеностопных и бурсит левого плечевого суставов. Прием НПВС эффекта не дал. Серологические маркеры (РФ, АЦЦП, АНА, креатинкиназа, СРБ) — отрицательные; инфекционные причины исключены. С учетом клинико-инструментальных данных и временной связи с терапией диагноз сформулирован как иммуноопосредованный периартрит, индуцированный ниволумабом. Назначение преднизолона 0,5 мг/кг привело к быстрому регрессу симптомов и восстановлению качества жизни.

Пациент 2. После 2к терапии развилась симметричная полинейропатия 2 ст., усилившаяся до 3 ст. с присоединением миастенического синдрома при продолжении лечения. Первоначально состояние было расценено как винкристин-индуцированная нейропатия; симптоматическая терапия эффекта не давала. После 4к появились клинические признаки тиреотоксикоза, лабораторные изменения тиреоидной панели и УЗИ-признаки многоузлового зоба (TI-RADS 2–3), что соответствовало иммуноопосредованному тиреоидиту. Назначение преднизолона привело к нормализации тиреоидных показателей и одновременному регрессу неврологических симптомов, что подтвердило иммунный характер полинейропатии, ассоциированной с ИКТ. Таким образом, своевременное назначение ГКС позволило сохранить непрерывность и эффективность терапии у обоих пациентов без рецидива ИНЯ.

Результаты и обсуждение. Частота и структура ИНЯ при лимфомах остаются недостаточно изученными. По данным НМИЦ гематологии, частота ИНЯ на иммунохимиотерапии при КЛХ не превышает 10%, что, вероятно, обусловлено иммуносупрессивным эффектом ГКС, входящих в состав терапии. Наиболее частыми также остаются эндокринные ИНЯ; ревматологические и неврологические осложнения крайне редки и требуют тщательной клинической оценки.

Заключение. Ранняя диагностика и лечение ИНЯ обеспечивают эффективность ИКТ при КЛХ. Изучение механизмов развития и поиск биомаркеров иммунной токсичности — перспективное направление в современной гематологии.

Костюк Д.Ю., Галстян Г.М., Мамлеева С.Ю.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ А НА ФОНЕ ПРИЕМА КЛОПИДОГРЕЛА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенная гемофилия А (ПГА) — редкое заболевание, характеризующееся выработкой ингибирующих аутоантител к фактору свертывания VIII (FVIII). Проявляется изолированным удлинением АЧТВ, аномальными кровотечениями. Причинами являются аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, беременность и др. Применение лекарственных препаратов (пенициллины, клопидогрел, флударабин и др.) может привести к появлению ингибитора к FVIII.

Цель работы. Клиническое наблюдение выработки ингибирующих аутоантител к фактору VIII вследствие приема клопидогрела после стентирования коронарной артерии у больного ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Мужчина 68 лет с ИБС, получающий двойную дезагрегантную терапию (клопидогрел 75 мг/сут. и ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут.)) на протяжении месяца, госпитализирован с массивными гематомами мягких тканей шеи и верхних конечностей (рис. 1). Отмечалось изолированное удлинение АЧТВ — 115,2 сек. Активность фактора VIII (FVIII) составила 2%, ингибитор фактора VIII — 61 БЕ. При ротационной тромбоэластометрии выявлено значительное удлинение интервала CT (600 s) в тесте INTEM.

Результаты и обсуждение. Заподозрена ПГА вследствие приема клопидогрела, последний был отменен. Начата гемостатическая терапия рекомбинантным активированным FVII (rFVIIa) в виде непрерывной инфузии со скоростью 30 мкг/кг/ч. Учитывая наличие коронарного стента, продолжена монотерапия АСК в дозе 100 мг/сут., к которой в качестве «слабого» дезагреганта был добавлен пентоксифиллин 400 мг/сут. Через неделю после начала терапии у больного была отмечена прогрессия геморрагического синдрома в виде появления гематом мягких тканей шей, подъязычной области, задней стенки глотки (рис. 2). Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составила 5%. Терапия АСК была приостановлена, пентоксифиллин отменен. Однократно была выполнена трансфузия концентрата тромбоцитов, после которой агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составила 80%. В течение недели была отмечена положительная динамика в виде разрешения гематом. Терапия АСК была возобновлена в дозировке 50 мг/сут., достигнута агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой 20%. Для эрадикации ингибитора проведена иммуносупрессивная терапия: преднизолон 1 мг/кг/сут. 4 недели, ритуксимаб 375 мг/м^2/нед. 4 введения, циклофосфамид 1 мг/кг/сут. 5 недель. Титр ингибитора снизился до 0 БЕ, активность FVIII — 83,5%. Спустя 4 недели rVIIa был отменен, геморрагический синдром регрессировал.

Заключение. Терапия ГКС в сочетании с ритуксимабом и циклофосфамидом эффективна для достижения ремиссии при ПГА. Трудности возникают при лечении больных с высоким риском тромботических осложнений. Клопидогрел способен вызвать ПГА, пентоксифиллин в сочетании с АСК вызывает выраженную дезагрегацию тромбоцитов. Необходимо отслеживать побочные действия лекарственных препаратов на гемостаз.

Рис. 1. Геморрагический синдром в дебюте приобретенной гемофилии А

Рис. 2. Прогрессия геморрагического синдрома у больного с приобретенной гемофилией А в результате дезагрегантной терапии

Костюк Д.Ю.[1], Галстян Г.М.[1], Семенова А.А.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Троицкая В.В.[1,2]

АНАЛИЗ КРИТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ДЕБЮТЕ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

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

Введение. Течение острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) может осложниться развитием угрожающих жизни синдромов, особенно в дебюте заболевания. К таким состояниям относят тяжелый геморрагический синдром.

Цель работы. Анализ критических синдромов у больных в дебюте ОПЛ при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированным ОПЛ, переведенные в ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2019 по 2025 г. Всего было проанализировано 37 случаев перевода пациентов с ОПЛ в ОРИТ.

Результаты и обсуждение. Причинами перевода больных в дебюте ОПЛ в ОРИТ стали: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — 32,4% (n = 12); острая дыхательная недостаточность — 18,9% (n = 7); острая почечная недостаточность — 13,5% (n = 5), септический шок — 8,1% (n = 3); острая сердечно-сосудистая недостаточность — 8,1% (n = 3); нарушения сердечного ритма — 5,4% (n = 2); развитие желудочно-кишечного кровотечения — 2,7% (n = 1). Четверо больных (10,8%) были переведены в ОРИТ в тяжелом состоянии для проведения инвазивных процедур (рис. 1). Всем пациентам в дебюте ОПЛ были выполнены компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга. У 56,7% (n = 21) больных

Рис. 1. Причины перевода пациентов в дебюте ОПЛ в отделение реанимации и интенсивной терапии

было выявлено ОНМК (по геморрагическому типу — 76,2% (n = 16); по ишемическому типу — 9,5% (n = 2); по смешанному типу — 14,3% (n = 3)). Трем пациентам с ОНМК по геморрагическому типу в экстренном порядке была выполнена краниотомия, удаление внутримозговой гематомы. Все эти случаи привели к летальному исходу (рис. 2). Умерли 27% (n = 10) больных. Самыми частыми причинами летального исхода стали: отек головного мозга — 40% (n = 4); рефрактерный септический шок — 30% (n = 3); прогрессирующий дифференцировочный синдром — 20% (n = 2). Одна пациентка скончалась в день поступления от сердечно-сосудистой недостаточности до начала специфической терапии (рис. 3).

Заключение. У большинства пациентов геморрагический синдром был представлен ОНМК по геморрагическому типу, что приводило к фатальным последствиям еще до начала специфической терапии. Исследование показало, что в таком случае выполнение хирургического вмешательства на фоне тяжелого геморрагического синдрома не оправдано. Необходимо придерживаться консервативных методов терапии.

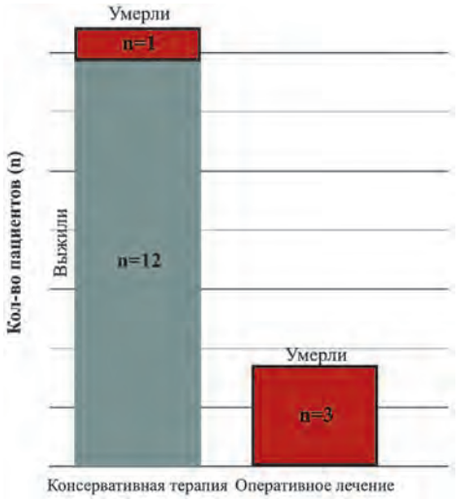


Рис. 2. Методы терапии острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу

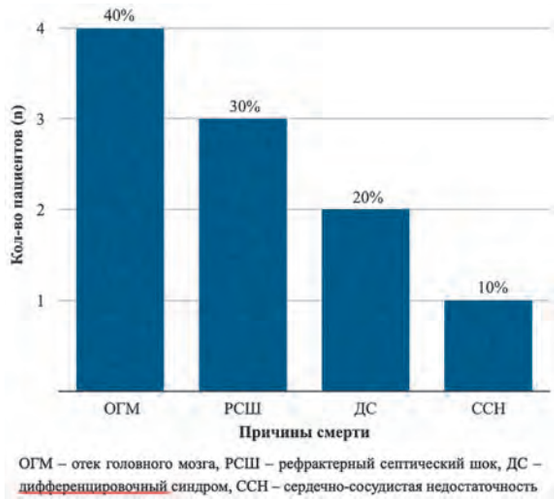


Рис. 3. Причины смерти пациентов в дебюте ОПЛ

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

СРБ КАК ИНДИКАТОР СТАРТА ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Мониторинг уровня провоспалительных маркеров является неотъемлемой частью терапии инфекционных осложнений при ТГСК. Тем не менее роль С-реактивного белка (СРБ) в качестве индикатора превентивного начала эмпирической антибактериальной терапии (эАБТ) до развития фебрильной нейтропении (ФН) не определена.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность превентивного назначения эАБТ при повышении СРБ >100 мг/л по сравнению со стандартным подходом.

Материалы и методы. В рандомизированное проспективное исследование было включено 27 реципиентов аллогенной и аутологичной ТГСК в период с июля 2020 г. по апрель 2025 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. Критерием включения являлось повышение СРБ более 100 мг/л на фоне снижения АЧН менее $0{,}5\times10^9$/л при отсутствии фебрильной нейтропении на момент повышения С-РБ. Пациенты методом простой рандомизации были распределены на две группы. Исследуемая: эАБТ назначалась сразу при повышении СРБ >100 мг/л (n = 16). Контрольная: эАБТ назначалась только в случае развития ФН (n = 11). Терапия в обеих группах назначалась в соответствии со стандартной операционной процедурой. Конечные точки: частота развития ФН, инфекционных осложнений, сепсиса, перевода в ОРИТ и 30-дневной выживаемость с момента включения в исследование.

Результаты и обсуждение. Медиана времени от ТГСК до роста СРБ более 100 мг/л: в группе исследования — 12 дней (5–15), в контрольной группе — 12 дней (2–13). Медиана уровня СРБ на момент начала исследования: в группе исследования — 121 мг/л (100–139,3), в контрольной группе — 115 мг/л (100–148,6). ФН зарегистрирована: в группе исследования — у 5 пациентов (31,2%), в контрольной группе — у 9 пациентов (81,8%) (p < 0,05). Медиана уровня СРБ на момент развития ФН: в группе исследования — 106 мг/л (13–178,7), в контрольной группе — 120,2 мг/л (87,1–215,6). Медиана времени от ТГСК до развития ФН: в группе исследования — 14,5 дня (10–26), в контрольной группе — 13 дней (9–15). Медиана времени от роста СРБ более 100 мг/л до развития ФН: в группе исследования — 1 день (0–14), в контрольной группе — 0 (0–8). В группе исследования инфекций кровотока отмечено не было. В контрольной группе инфекция кровотока, вызванная *Escherichia coli*, была верифицирована в двух случаях (18,1%) и в одном случае (9%) была верифицирована инфекция кровотока, вызванная *Staphylococcus epidermidis* (p > 0,05). В обеих группах развития других локализованных инфекций, сепсиса, переводов в ОРИТ в течение 30 дней от дня роста СРБ более 100 мг/л зафиксировано не было. Общая 30-дневная выживаемость составила 100% в обеих группах.

Заключение. Превентивное назначение эмпирической антибактериальной терапии при повышении СРБ >100 мг/л до развития фебрильной нейтропении продемонстрировало статистически значимое снижение частоты фебрильной нейтропении. Вместе с тем данная стратегия не показала преимуществ в безопасности по сравнению со стандартным подходом, так как не привела к статистически значимому снижению частоты инфекционных осложнений и летальности.

Таблица. Характеристика пациентов

Группы (n = 27)	Исследуемая	Контрольная	p-value
	n = 16	n = 11	
Возраст (диапазон)	42 (19–62)	42 (19–60)	p > 0,05
Пол			
Мужчина	5	7	p > 0,05
Женщина	11	4	
Диагнозы			
ОМЛ	8	6	p > 0,05
ОЛЛ	2	2	
ММ	4	2	
Прочие	2	1	
Показания к ТГСК			
Стандарт	15	11	p > 0,05
Терапия «спасения»	1	–	
Номер ТГСК			
1-я алло-ТГСК	15	10	p > 0,05
2-я алло-ТГСК	1	1	
ТГСК			
Аутологичная	4	2	p > 0,05
Аллогенная	11	9	
Режим кондиционирования			
RIC	13	7	p > 0,05
MAC	3	4	

Коцелябина П.В.[1], Федорова Л.В.[1], Лепик К.В.[1], Семенова А.А.[2], Шпирко В.О.[2], Конопля Н.Е.[3], Волченков С.А.[4], Маркелов В.В.[1], Зюзьгин И.С.[4], Тумян Г.С.[2], Моисеев И.С.[1], Михайлова Н.Б.[1], Кулагин А.Д.[1]

МОЖНО ЛИ ИЗБЕЖАТЬ АУТО-ТГСК ПРИ Р/Р ЛХ? РЕЗУЛЬТАТЫ II ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЭТ-АДАПТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРОЛОГОЛИМАБОМ (NCT05757466)

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [3]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; [4]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Ингибиторы PD-1 демонстрируют высокую эффективность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ), в том числе в составе второй линии терапии. На основе этих данных мы исследовали пролголимаб (пролго), ингибитор PD-1, в рамках ПЭТ-адаптированной стратегии второй линии, направленной на выявление пациентов с ранним полным ответом (ПО), которые могут достигнуть излечения в отсутствии аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток (ауто-ТГК).

Цель работы. Определить возможность отказа от ауто-ТГСК у пациентов, достигших и сохраняющих ПО на монотерапию ингибитором PD-1 пролго.

Материалы и методы. Данное международное, проспективное, многоцентровое клиническое исследование II фазы включало взрослых пациентов с р/р кЛХ после неудачи терапии первой линии. По протоколу пациенты получали 6 циклов пролго (1 мг/кг каждые 2 недели) с последующей оценкой ответа; Пациенты с полным ответом (ПО) продолжали терапию до 24 циклов, остальные переводились на комбинацию с бендамустином (до 3 циклов). Ответ оценивали каждые 3 месяца с помощью ПЭТ-КТ по критериям LYRIC. Первичной конечной точкой была общая частота ответа (ОВР). Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ответа (ДО) и нежелательные явления (НЯ). Анализ безопасности проводился по принципу «намерения лечить» (intention-to-treat, ITT), эффективности — по протоколу (per- protocol, PPA). Четыре пациента были исключены из PP-анализа по причинам: значительное отклонение от протокола (n = 2), досрочный отказ от согласия (n = 1) и НЯ 3-й степени после 2-го цикла пролго (n = 1).

Результаты и обсуждение. С апреля 2023 по ноябрь 2025 г. в исследование включен 31 пациент с р/р кЛХ. В PP-анализе все пациенты (n = 28) завершили 6 циклов пролго: ПО достигли 9 пациентов (32%), частичный ответ (ЧО) — 8 (29%), стабилизацию — 1 (4%), неопределенный ответ — 9 (32%), прогрессирование — 1 (4%). Среди пациентов, достигших ПО после 6 циклов (n = 9), 7 (78%) завершили 24 цикла терапии. Медиана длительности ответа составила 23,3 месяца. Пациенты, не достигшие ПО (17/19), были переведены в ветку пролго + бендамустин. Четырнадцать пациентов завершили комбинированную терапию, среди которых ПО был достигнут у 11 (79%), а ЧО — у 1 (7%). Ауто-ТГСК была выполнена у 8 пациентов (57%). В PP-анализе при медиане наблюдения 15 месяцев (3–31), 1-летняя БПВ составила 87% (95% ДИ 74–100%). На момент анализа был зарегистрирован 1 летальный исход на 18-й месяц наблюдения (+88 день от ауто-ТГК) в отсутствие рецидива заболевания. В анализе безопасности (ITT, n = 32) частота НЯ 1–2-й степени составила 63% (n = 20), НЯ 3-й степени — 17% (n = 5: сыпь, дебют сахарного диабета, пневмония, почечная колика, повышение АЛТ/АСТ). Терапия была прекращена из-за НЯ у 2 пациентов.

Заключение. Данное исследование — одно из первых, оценивающих эффективность и безопасность пролго во второй линии терапии кЛХ, направленное отказ от ауто-ТГК у пациентов с ранним ПО. Данные демонстрируют благоприятный профиль токсичности и обнадеживающую эффективность, подтверждая возможность достижения ремиссии без химиотерапии или ауто- ТГК.

Кошеед И.В.[1], Мамаев А.Н.[2], Кудинов А.В.[2], Рудакова Д.М.[1]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ДЕФИЦИТ ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ, ПО ДАННЫМ ШКАЛЫ КРОВОТОЧИВОСТИ ISTH (BLEEDING ASSESSMENT TOOL)

[1]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Шкала кровоточивости ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT) — диагностический инструмент, включающий в себя 14 пунктов для оценки выраженности геморрагических проявлений. Данная шкала рекомендована для скринингового выявления пациентов, имеющих нарушения системы гемостаза, а также для учета тяжести геморрагического синдрома.

Цель работы. Сравнить результаты оценки шкалы кровоточивости ISTH BAT у пациентов с дефицитом плотных гранул (ДПГ), болезнью Виллебранда и больных с геморрагическим синдромом неуточненного генеза.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента с рецидивирующими геморрагиями различной локализации (19 пациентов с болезнью Виллебранда, 17 пациентов с ДПГ и 18 пациентов с эпистаксисом неуточненного генеза). Распределение в выборках было отличным от нормального, поэтому для демонстрации средних значений изучаемых выборочных данных использовали медиану, а также 25-й и 75-й квартили. Для учета статистически значимых различий применили критерий Mann — Whitney.

Результаты и обсуждение. Медиана шкалы ISTH BAT у пациентов с ДПГ бала равна 5,0 ($Q25$ = 4; $Q75$ = 8), это значение оказалось незначительно ниже (P = 0,38) этого же показателя в группе больных с болезнью Виллебранда 6,0 ($Q25$ = 4,5; $Q75$ = 10,5). У пациентов с эпистаксисом неуточненного генеза средний показатель шкалы ISTH BAT был равен 4,5 ($Q25$ = 3; $Q75$ = 9,25) и статистически не отличался от других исследуемых групп. При анализе жалоб было установлено, что носовые кровотечения и экхимозы весьма характерны для всех трех исследуемых групп, однако у пациентов с болезнью Виллебранда чаще, чем у пациентов с ДПГ, наблюдались длительные кровотечения из мелких ран, а также геморрагии после удаления зубов.

Заключение. Результаты оценки шкалы кровоточивости ISTH BAT у пациентов с дефицитом плотных гранул и болезнью Виллебранда показывают статистически незначимые отличия. В то же время ряд геморрагий (кровотечения из мелких ран, геморрагии после удаления зубов) при болезни Виллебранда наблюдаются чаще, чем в других исследуемых группах.

Кравцова А.А.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Рисинская Н.В.[1], Ненашева Т.А.[1], Рыбкина Е.Б.[1], Дрокова Д.Г.[1], Никулина Е.Е.[1], Большаков И.В.[1], Юсупов Р.Ю.[2], Костоева Х.Я.[1], Сергеева А.М.[1], Лавришинец К.А.[1], Арангаев Э.С.[1], Соболева О.А.[1], Двирнык В.Н.[1], Мангасарова Я.К.[1,3], Судариков А.Б.[1]

АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА И МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМЕ СЕРОЙ ЗОНЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]МГУ им М.В. Ломоносова, [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» МЗ РФ

Введение. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ), медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) рассматриваются как биологически родственные заболевания, для которых характерно вовлечение

механизмов иммунного уклонения и чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек. Для ПМВКЛ ранее показана высокая частота геномной нестабильности в виде потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) в локусах иммунного уклонения, которая ассоциируется со снижением бессобытийной выживаемости у пациентов, получавших терапию по протоколам R-DA-EPOCH и R-mNHL-BFM-90 (Explor Target Antitumor Ther. 2025;6:1002318). Данные о микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) и LOH в опухолевых клетках при кЛХ и МЛСЗ ограниченны.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и профиль геномной нестабильности, включающей MSI и LOH, при кЛХ и МЛСЗ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы опухолевого материала пациентов с кЛХ (n = 10) и МЛСЗ (n = 17), полученные до начала терапии. Пациенты с кЛХ наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с октября 2024 г. по октябрь 2025 г., пациенты с МЛСЗ — в период с 2012 по 2024 г. ДНК выделяли из опухолевого субстрата, полученного путем обогащения опухолевой популяции методом флуоресцентно-активированной сортировки клеток (n = 12) или из парафиновых блоков (n = 15). MSI оценивали с применением панели COrDIS MSI (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27), LOH — с использованием собственной панели микросателлитных маркеров, таргетирующих иммунорегуляторные локусы PD-L1/PD-L2 (9p24.1), CIITA (16p13.13) и HLA (6p21.3).

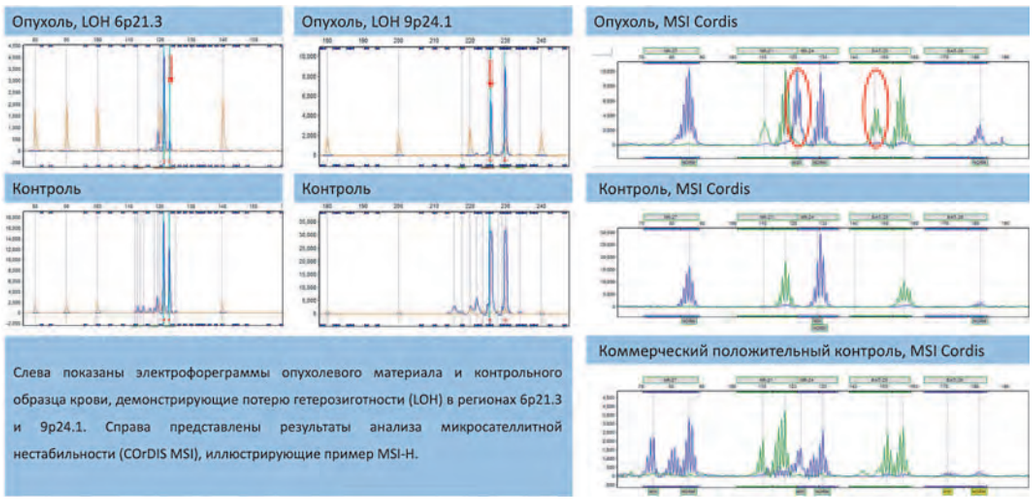


Рис. Результаты STR- и MSI-анализа у пациента с кЛХ

Результаты и обсуждение. У пациентов с кЛХ микросателлитная нестабильность высокого уровня (MSI-H) выявлена у 3/10 пациентов (30%), LOH в зонах иммунного уклонения выявлена в 4/5 случаях (80%). Наиболее часто LOH затрагивала регионы 6p21.3 и 9p24.1 (пример — рис.). У одного пациента не было выявлено признаков генетической нестабильности по исследуемым маркерам. У пациентов с МЛСЗ MSI-H выявлена у одного из двух пациентов, для которых была выполнена сортировка опухолевой популяции; LOH выявлена у 10/17 пациентов (59%). Преобладали изменения в регионах 9p24.1 и 6p21.3, включая как изолированные, так и сочетанные события. У 7 пациентов молекулярные признаки генетической нестабильности не выявлены. Изменения области 16p13.13 выявлялись редко, носили только сочетанный характер. Отмечено по одному случаю аберраций в области гена *CIITA* как при кЛХ, так и при МЛСЗ.

Заключение. Геномная нестабильность в виде потери гетерозиготности в регионах 9p24.1 и 6p21.3, по нашим данным — частое молекулярное событие при кЛХ и МЛСЗ. Сходство выявленных нарушений с ранее описанными при ПМВКЛ подтверждает концепцию биологического подобия этих нозологий и указывает на общие механизмы иммунного уклонения. LOH в областях, регулирующих гены *PD-L1/PD-L2* и *HLA*, может рассматриваться как патогенетическое обоснование раннего применения ингибиторов иммунных контрольных точек, включая их внедрение в терапию первой линии для этих лимфом.

Кравченко С.К.[1,2], Бабаева Ф.Э.[1], Сычевская К.А.[3], Атрошенко Е.А.[1]

ЛИМФОМАТОИДНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНДОЛЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России; [3]Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина

Введение. Лимфоматоидный гранулематоз (ЛМГ) — это лимфопролиферативное заболевание, субстрат которого — В-клетки, инфицированные EBV и реактивные Т-клетки. Характер пролиферации ангиоцентрический с ангиодеструктивным компонентом. Гистологически ЛМГ подразделяют на три градации в зависимости от количества EBER-позитивных В-клеток в поле зрения на большом увеличении микроскопа. I и II градации характеризуются малым количеством атипичных В-клеток, очаговым коагуляционным некрозом или его отсутствием. Повышенное количество и крупный размер атипичных В-клеток EBER+, а также обширный коагуляционный некроз характерны для III градации ЛМГ. Гистологическая градация, согласно рекомендациям зарубежных авторов, служит ориентиром в выборе тактики терапии.

Цель работы. Выявить особенности течения ЛМГ III градации на основе клинического случая.

Материалы и методы. Пациентка С., 57 лет, в 10.2021 г. отметила отеки нижних конечностей, субфебрилитет. В 02.2022 г. на рентгенограмме — очаги в ткани легких. В 06.2022 г. появились подкожные узелковые уплотнения на голенях с обеих сторон, на КТ выявлены очаги в печени. Гистологически — ЛМГс вовлечением ткани легких (grade 2), печени (grade 3), кожи (grade 1). На ПЭТ-КТ фоновая фиксация РФП в очагах легких и высокая — в подкожных очагах голеней (SUVmax = 15,76). Терапия: интерферон альфа-2b по 3 млн × 3 р. в неделю курсами, длительно, при недостаточной эффективности — донорский иммуноглобулин. В результате терапии очаги в легких и печени стойко регрессировали. На протяжении 3 лет отмечается волнообразное течение заболевания с периодами ремиссий и рецидивов в очагах, локализующихся в коже и подкожно-жировой клетчатке голеней.

Результаты и обсуждение. ЛМГ биологически гетерогенен, что коррелирует с гистологической градацией. Как правило, I–II градации поддаются терапии иммуномодуляторами. III градация не отвечает на иммунотерапию, применяется тактика лечения индолентных и агрессивных лимфом, тем не менее применение в лечении пациентки интерферона альфа-2b в сочетании с иммуноглобулином остается эффективным в течение длительного времени. Представленный клинический случай отражает противоречия существующей ныне классификации ЛМГ и принципов выбора терапии.

Заключение. Распространенность ЛМГ не повлияла на прогноз заболевания. ЛМГ у одного и того же больного может быть гетерогенен гистологически. Так, очаги, локализовавшиеся в легких, печени и коже, классифицированы от I до III градации; активность накопления ^{18}F-фтордезоксиглюкозы, по данным ПЭТ-КТ, не ассоциирована с гистологической градацией и соответственно с неблагоприятным прогнозом, а возможно, связана с процессами воспаления, макрофагальной активностью в области некроза; современное классифицирование ЛМГ является условным и не может в полной степени служить ориентиром в выборе тактики терапии; III градация ЛМГ не предопределяет резистентность к иммунотерапии; очаги ЛМГ в коже I градации могут быть резистентны к иммунотерапии; лечение ЛМГ вне зависимости от гистологической градации следует начинать с применения иммуномодулирующих препаратов; иммунотерапия не позволила добиться стойкой ремиссии ЛМГ, но купировала рецидивы.

Красильникова И.В.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Багова М.О.[1], Фастова Е.А.[1], Гительзон Е.С.[1], Марголин О.В.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Магомедова А.У.[1], Кравцова А.А.[1], Белкина Д.С.[1], Кравченко С.К.[1], Бабаева Ф.Э.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Махиня С.А.[1], Латышкевич О.А.[1], Макиева М.И.[3], Ахапкина Е.С.[3], Полушкина Е.С.[3]

РИТУКСИМАБ В ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН: ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Известно, что добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии (ХТ) значимо повышает частоту полных ремиссий и улучшает выживаемость у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), однако его применение у беременных женщин вызывает обоснованные опасения в связи со способностью препарата проникать через плацентарный барьер и вызывать истощение пула В-клеток у плода.

Цель работы. Представить исходы терапии НХЛ с включением ритуксимаба во время беременности и без него, а также сравнить состояние здоровья детей, чьим матерям проводилась ХТ в период гестации, при рождении и в катамнезе.

Материалы и методы. В исследование включены 22 женщины, которым во время беременности был установлен диагноз НХЛ (агрессивные лимфомы составили 87%) и проводилось специфическое лечение. Рождены 23 ребенка (1 дихориальная диамниотическая двойня). В зависимости от того фактора, проводилась ли во время беременности матери терапия ритуксимабом, дети были разделены на 2 группы: I группа — 11 детей, чьи матери во время беременности получали ХТ с ритуксимабом; II группа — 12 детей, чьим матерям проводилась специфическая терапия без включения ритуксимаба.

Результаты и обсуждение. Гистологический диагноз среди 22 женщин был представлен первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) — 12 (55%) случаев, 6 (27%) — диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ, 27%), 2 (9%) — фолликулярной лимфомы (ФЛ) и 2 (9%) случая В-крупноклеточной лимфомы высокой степени злокачественности. Медиана возраста женщин на момент установления диагноза составила 34 года. Медиана срока гестации на момент начала ХТ составила 27 недель. Терапия по схеме DA-EPOCH была проведена 13 (57%) пациенткам, режим CHOP применялся в 5 (23%) случаях, схема VACOP-B — у 4 (18%) пациенток. Курс ХТ проведен в полном объеме у 4 (17%) женщин — 2 из группы с ХТ без ритуксимаба и 2 из группы с введением ритуксимаба во время беременности. В среднем женщинам проведено 2 введения ритуксимаба (диапазон 1–5) до родоразрешения. Полная ремиссия после 1-й линии терапия была достигнута у 9 (82%) из 11 женщин, получивших ритуксимаб во время беременности, при этом у 8 (73%) ремиссия была достигнута уже во время беременности. В группе женщин, которым проводилась ХТ без ритуксимаба, полная ремиссия была достигнута у 6 (50%) из 12 после 1-й линии терапии, из них у 5 (42%) — во время беременности. Сравнительная характеристика 23 новорожденных детей в зависимости от того проводилась ли матери терапия ритуксимабом во время беременности представлена на рис. 1. В катамнезе оценено состояние здоровья 23 детей. Был разработан опросник и проводилось анкетирование в дистанционном формате, что позволило оценить физическое развитие детей. Результаты анкетирования представлены на рис. 2. У одного ребенка, рожденного от матери, получившей 1 введение ритуксимаба во время беременности, при рождении выявлен дефект межжелудочковой перегородки, в настоящий момент проводится динамическое наблюдение, отмечается постепенное самостоятельное закрытие дефекта.

Заключение. Использование ритуксимаба во время беременности повышает эффективность лечения, не оказывая существенного негативного влияния на здоровье детей и не увеличивая риск врожденных инфекций.

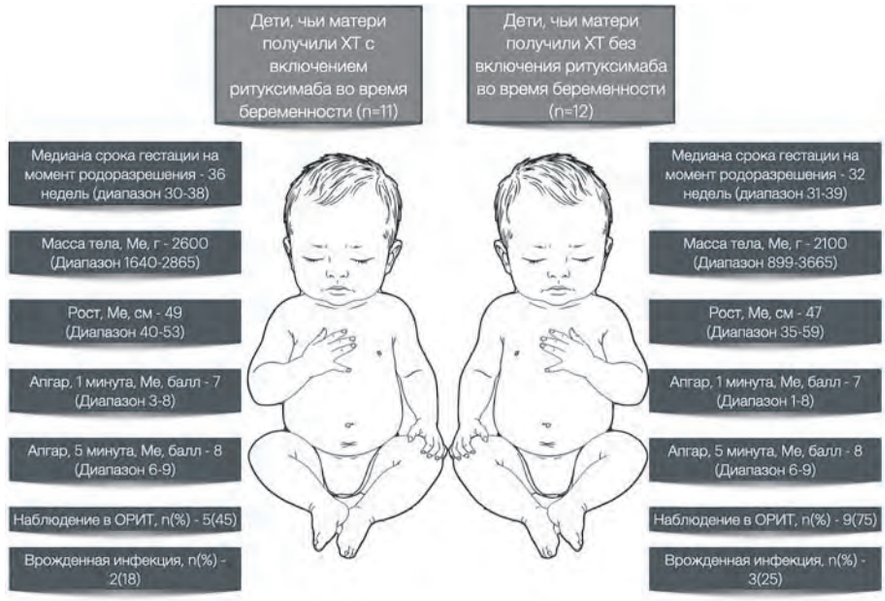


Рис. 1. Характеристика новорожденных детей, рожденных от женщин, получивших ХТ по поводу ЛПЗ во время беременности

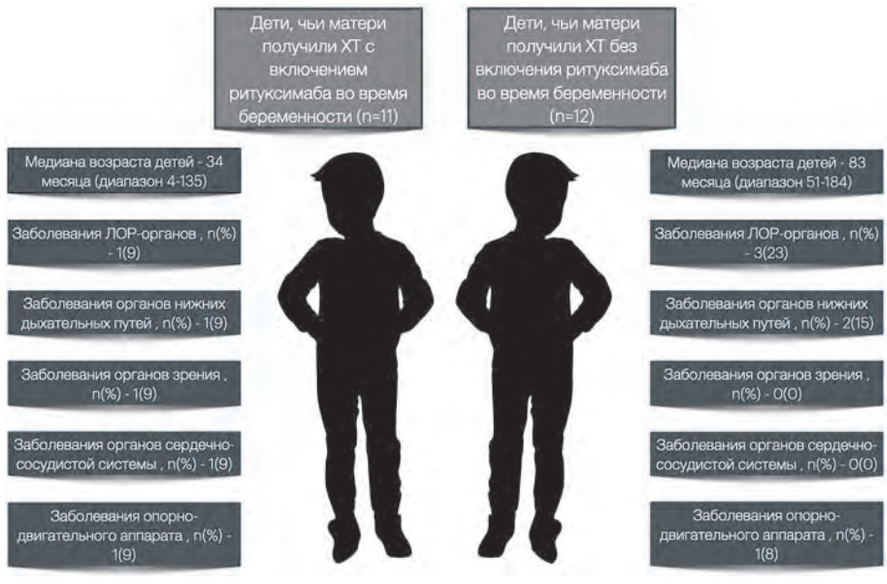


Рис. 2. Характеристика перенесенных и хронических заболеваний детей, рожденных от женщин, получивших ХТ по поводу ЛПЗ во время беременности, в катамнезе

Крылова А.Ю., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А., Мисько О.Н., Никитина А.А., Старкова О.Г., Туполева Т.А., Гапонова Т.В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫХ МАРКЕРОВ У РОДСТВЕННЫХ И НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У пациентов с заболеваниями системы крови одним из наиболее эффективных методов лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В 60–80% случаев при выполнении трансплантации аллогенных ГСК

в качестве источника трансплантата выступает родственный донор (РД), в 20–30% — неродственный (НРД). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) при подборе пары донор — реципиент проводится тестирование крови потенциального донора ГСК на маркеры парентеральных инфекций (вирусов гепатитов В и С (ВГВ и ВГС), иммунодефицита человека (ВИЧ) и возбудителя сифилиса), а перед заготовкой трансплантата — дополнительно на герпесвирусные инфекции.

Цель работы. Оценить распространенность маркеров парентеральных и герпесвирусных инфекций у РД и НРД, обследованных в НМИЦ гематологии в период с 2015 по 2024 г.

Материалы и методы. В исследование включены результаты тестирования на наличие инфекционных маркеров иммунохимическими и молекулярно-биологическими методами образцов крови 1066 РД и 1024 НРД.

Результаты и обсуждение. Маркеры парентеральных инфекций обнаружены у 135 из 1066 (12,7%) РД. Чаще всего выявлены маркеры ВГВ: суммарные антитела к ядерному антигену ВГВ (а-HBc) — у 108 (10,1%) доноров, антитела к е-антигену ВГВ — у 67 (6,3%), а-HBc-IgM — у 10 (0,9%), ДНК ВГВ — у 5 (0,5%), поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) — у 3 (0,3%). Реже детектированы маркеры ВГС: антитела — у 7 (0,7%) РД, РНК ВГС — у 4 (0,4%). Маркеры возбудителя сифилиса выявлены у 21 (2,0%) РД. Маркеры ВИЧ у РД обнаружены не были. На маркеры герпесвирусных инфекций обследованы 840 (78,8%) РД. Анамнестические антитела к вирусам Эпштейна — Барр (ВЭБ), простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) обнаружены у 90,0, 89,5 и 91,7% соответственно. Из маркеров острой фазы инфекции (IgM и/или ДНК) чаще детектировали маркеры ВЭБ — у 102 (12,1%) РД, реже ВПГ — у 20 (2,4%) и ЦМВ — у 11 (1,3%). У НРД маркеры парентеральных инфекций выявлены в 42 из 1024 (4,1%) случаев. Аналогично РД чаще других обнаружены маркеры ВГВ: а-HBc — у 34 (3,3%), антитела к е-антигену — у 15 (1,5%). Других маркеров ВГВ у НРД выявлено не было. Маркеры ВГС обнаружены у 3 (0,3%) НРД (в том числе у 1 — РНК). Антитела к возбудителю сифилиса выявлены у 3 (0,29%) НРД. Один НРД был ВИЧ-инфицированным, что подтверждено в референс-лаборатории. На герпесвирусные инфекции обследовано 308 (30,07%) НРД. Анамнестические антитела к, ВЭБ, ВПГ и ЦМВ выявились в 86,6, 76,3 и 68,5% соответственно. Из маркеров острой фазы инфекции (IgM и/или ДНК) чаще детектировали маркеры ВЭБ — у 37 (12,0%) НРД, реже ВПГ — у 11 (3,6%) и ЦМВ — у 1 (0,1%).

Заключение. Показано, что распространенность маркеров парентеральных инфекций среди РД значительно выше, чем среди НРД (12,7% против 4,1%), в основном за счет маркеров ВГВ — а-HBc (10,1 и 3,3% соответственно). Частота обнаружения маркеров активной инфекции ВЭБ у РД и НРД одинакова и составляет порядка 12%. Распространенность анамнестических антител к герпесвирусам у НРД оказалась ниже, чем у РД.

Крюкова А.В.[1], Колева Л.[2], Шахиджанов С.С.[2]

ОБРАТИМОЕ СВЯЗЫВАНИЕ ВИНКРИСТИН СУЛЬФАТА С ЭРИТРОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА

[1]МГУ им М.В. Ломоносова; [2]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Винкристин сульфат — химиотерапевтический препарат, который препятствует делению раковых клеток и применяется для лечения злокачественных новообразований. Он имеет высокую нейротоксичность, что ограничивает используемую дозу, и делает частые введения необходимостью. Эритроцитарная депо-форма винкристина могла бы снизить токсичность и пролонгировать его действие, ее разработка является актуальной задачей.

Цель работы. Определение способности связывания винкристина с белками эритроцитов и кинетики связывания и высвобождения препарата из эритроцитов для оценки возможности создания депо-формы препарата на основе эритроцитов.

Материалы и методы. Для получения эритроцитов использовали цельную кровь здоровых доноров, получив письменное добровольное согласие. Для оценки способности связывания винкристина с эритроцитами, суспензию отмытых эритроцитов здоровых доноров инкубировали с винкристин сульфатом в диапазоне концентраций от 2 до 145 мкг/мл (2,2–156,6 мкМ) в изотоническом растворе в течение 6 часов. Для оценки кинетики высвобождения препарата, проинкубированную с винкристином суспензию эритроцитов разбавляли в 10 раз в изотоническом растворе, после чего отбирали пробы для измерения концентрации винкристин сульфата в общей суспензии и во внеклеточном растворе через фиксированные временные интервалы с момента разбавления. Концентрацию винкристин сульфата определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты и обсуждение. На рис. 1 можно видеть, что винкристин связывался с эритроцитами во время инкубации. Для максимального насыщения эритроцитов препаратом было достаточно 30 минут инкубации клеток с препаратом. Далее мы исследовали отношение концентрации винкристина внутри эритроцитов (C_RBC) к его концентрации в растворе (C_BUF) при гематокритах

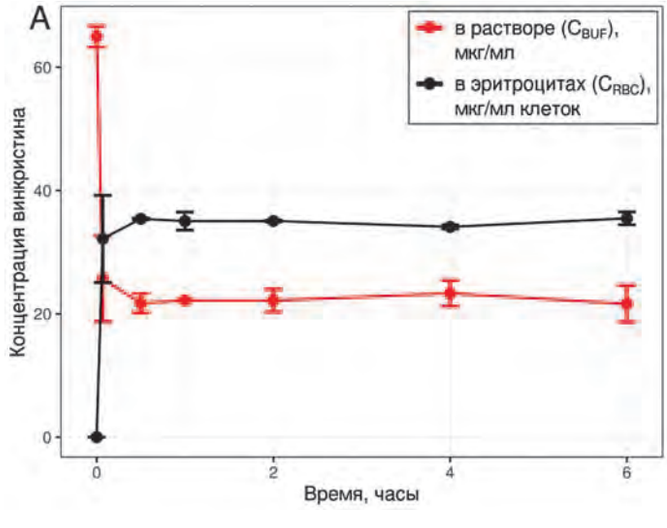


Рис. 1. Зависимость концентрации винкристина в эритроцитах (черная линия) и растворе (красная) от времени инкубации с суспензией. Гематокрит суспензии составлял 55%, концентрация винкристин сульфата в суспензии — 29 мкг/мл. Число повторов *n* = 2

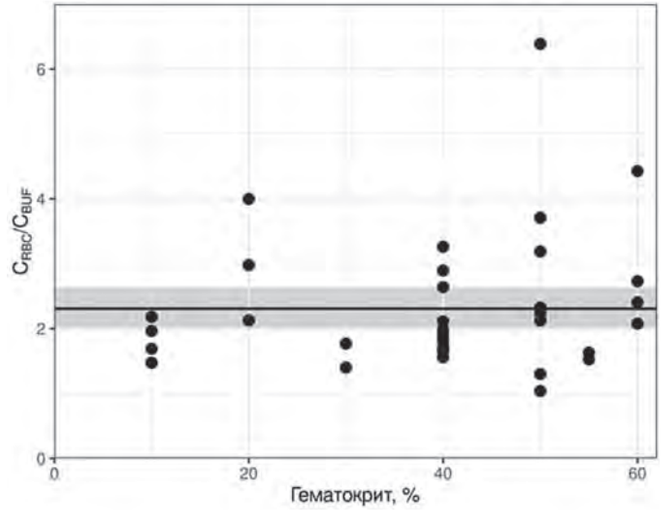


Рис. 2. Отношение концентрации винкристина в эритроците (C_RBC) к его концентрации в растворе (C_BUF) при разных гематокритах. Точки — результаты экспериментов, *n* = 38, черная прямая — среднее всех экспериментов, серая область — 95% доверительный интервал. Концентрация винкристина в суспензии варьировалась от 2 до 145 мкг/мл

от 10 до 60% (рис. 2). Можно видеть, что явная зависимость C_RBC/C_BUF от гематокрита отсутствует, и среднее значение C_RBC/C_BUF всех наблюдений составило 2,3. Таким образом, в среднем концентрация винкристина в эритроцитах в 2,3 раза больше, чем концентрация винкристина во внеклеточном растворе, то есть препарат накапливается в клетках. Далее была исследована скорость высвобождения связанного винкристин сульфата из эритроцитов. На рис. 3 представлена кинетика высвобождения винкристин сульфата из эритроцитов в течение 1 часа. С увеличением времени наблюдается экспоненциальный спад концентрации винкристин сульфата в эритроцитах. Аппроксимация полученных экспериментальных данных экспоненциальной кривой позволяет вычислить период полувыведения препарата из клеток, который составил в среднем 8,6 минуты.

Заключение. Винкристин сульфат связывается с эритроцитами *in vitro* при комнатной температуре, причем равновесная концентрация достигается в первые 30 минут инкубации препарата с эритроцитами. Доля связанного с белками винкристина составляет 57% от концентрации свободного. Накопление винкристина эритроцитами могло бы позволить использовать эритроциты в качестве депо-формы, но его быстрое высвобождение (период полувыведения 8,6 минуты) делает такую депо-форму малопригодной для терапии онкологических заболеваний.

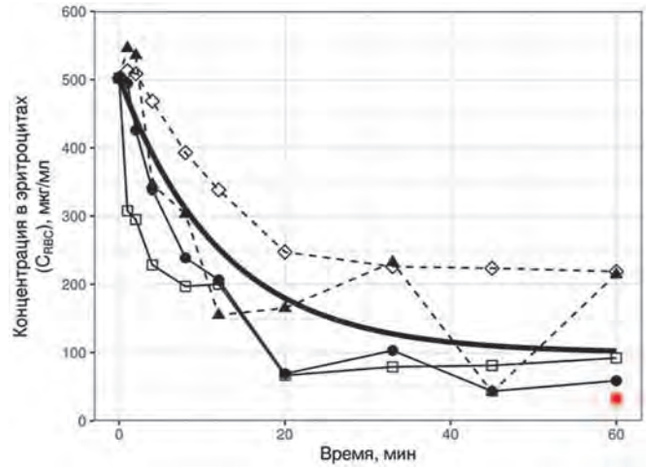


Рис. 3. Кинетика изменения концентрации винкристина в эритроцитах (C_RBC), при разбавлении суспензии в десять раз. Точками разной формы показаны результаты четырех экспериментов, толстой черной линией — их аппроксимация экспонентой. Красная точка в нижней правой части графика — средняя концентрация винкристина в растворе (C_BUF) в конце эксперимента

Кубаева А.А.[1], Бадмажапова Д.С.[1], Габеева Н.Г.[1], Шахакаева А.Ш.[1], Смольянинова А.К.[1], Королева Д.А.[1,2], Татарникова С.А.[1], Иевлева А.А.[1], Щецова О.О.[1], Акежева К.А.[1], Дроков М.Ю.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛУМОСУДИЛА В ЛЕЧЕНИИ СТЕРОИД- И РУКСОЛИТИНИБ-РЕФРАКТЕРНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РТПХ

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

Введение. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) является одним из наиболее сложных и инвалидизирующих осложнений трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК). Особую клиническую проблему представляет хрРТПХ с проявлениями в виде склеродермы, которые приводят к значимому снижению качества жизни и инвалидизации. Отдельной терапевтической проблемой является рефрактерность к ГКС и руксолитинибу. Современным подходом в таком случае является применение препарата белумосудил, таргетного селективного ингибитора ROCK2, рекомендованного для лечения хрРТПХ после неэффективности не менее двух линий терапии.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай терапии хрРТПХ препаратом белумосудил у пациентки с рефрактерной формой к ГКС и руксолитинибу.

Материалы и методы. У пациентки 52 лет, с острым миеломонобластным лейкозом с изменениями, свойственными миелодисплазии, с мутацией NPM1, находящейся в полной ремиссии после двух последовательных алло-ТГСК от одного и того же сиблинга (сестры), развилось хрРТПХ с поражением печени тяжелой степени и поражения суставов, мышц и связок (3 балла по NIH2014).

Результаты и обсуждение. Несмотря на терапию двумя линиями (ГКС + циклоспорин А, руксолитиниб), пациентка прогрессировала. Учитывая рефрактерность к стероидам и руксолитинибу, а также доминирование фиброзно-склеротического компонента было принято решение о назначении белумосудила, таргетного селективного ингибитора ROCK2. Терапия проводилась в дозе 200 мг 1 раз в сутки *per os*. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций не зарегистрировано. На фоне лечения спустя 2 месяца отмечено достижение частичного ответа (22 балла по P-ROM) и следующие положительные изменения: субъективное уменьшение скованности в суставах и мышцах верхних конечностей; улучшение тургора кожи; уменьшение плотности мышечно-фасциальных структур (рис.), стабилизация биохимических показателей функции печени; сохранение полного донорского химеризма и молекулярной ремиссии заболевания; отсутствие признаков реактивации герпесвирусов. Таким образом, комбинация клинических, лабораторных и инструментальных данных свидетельствует о значимом терапевтическом эффекте, прежде всего связанном с антифибротическим действием белумосудила.

Заключение. Действие белумосудила направлено на ключевые механизмы хрРТПХ — иммунный дисбаланс и патологический фиброгенез, что делает его важной терапевтической опцией при рефрактерных (особенно к руксолитинибу) формах заболевания, в особенности при преобладании фиброзных изменений.

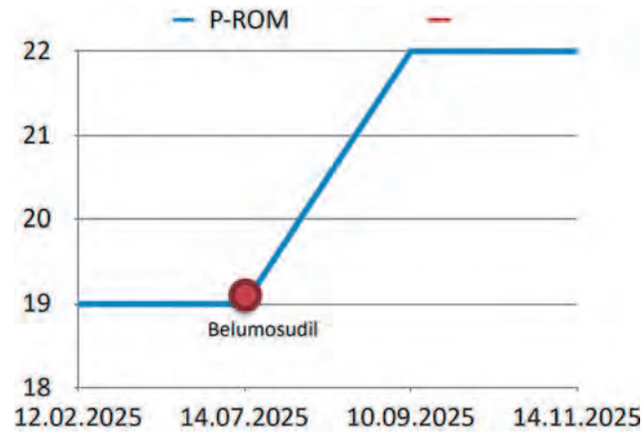


Рис. Оценка эффективности терапии белумосудила по шкале P-ROM

Куга П.С., Эстрина М.А., Осипова А.А., Зубаровская Л.С.

ОСОБЕННОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДО ГОДА С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. С 1 января 2023 г. в РФ был введен расширенный неонатальный скрининг на 36 наследственных заболеваний. Данное нововведение значимо повлияло на раннее выявление ряда жизнеугрожающих заболеваний. К таким заболеваниям относятся группа

первичных иммунодефицитов (ПИД) и аутосомно-рецессивный остеопетроз (ОП). Единственным методом терапии данных заболеваний является аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК). В связи с анатомо-физиологическими особенностями пациентов данной группы подход к проведению заместительной гемотрансфузионной терапии (ЗГТТ) и тактика ее проведения имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при проведении аллогенной ТГСК.

Цель работы. Оценка проведения заместительной гемотрансфузионной терапии у пациентов до года с орфанными заболеваниями при проведении аллогенной ТГСК.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2024 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой были проведены 24 аллогенные ТГСК пациентам с орфанными заболеваниями в возрасте до 1 года, с ОП (n = 5) и с ПИД (n = 19): IPEX-синдром — n = 1; тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — n = 18. На момент проведения аллогенной ТГСК группу пациентов с ПИД составляли дети в возрасте от 2 до 11 мес. (медиана 3 мес.), вес 3,6–8,6 кг (медиана 5,4 кг), ТГСК от гаплоидентичного донора n = 18 и n = 1 от родственного полностью совместимого сиблинга, клеточность трансплантата по $CD34^+$ (1,1–10,2)×10^6/кг (медиана 5,7×10^6/кг). Возраст пациентов с ОП 3–10 мес. (медиана 6 мес.), вес 4,6–9 кг (медиана 6 кг), ТГСК от гаплоидентичного донора n = 2, от неродственного донора n = 1, от родственного полностью совместимого сиблинга n = 2, клеточность трансплантата по $CD34^+$ (3,25–9,4)×10^6/кг (медиана 7×10^6/кг). Длительность госпитализации при проведении ТГСК составляла: в группе ПИД 24–71 день (медиана 48 дней), ОП — 39–74 (медиана 42 дня). В раннем посттрансплантационном периоде отмечались: минимальные значения фибриногена в группе ПИД — 0,55–1,8 г/л (медиана 1,05 г/л), ОП — 0,73–1,04 г/л (медиана 0,8 г/л). Количество трансфузий у пациентов с ПИД: концентрат тромбоцитов аферезный (АКТ) 4–27 (медиана 11), эритроцитная взвесь лейкоредуцированная, облученная (ЭВ) 4–17 (медиана 7), криопреципитат (КП) получили 10 пациентов 1–32 (медиана 7). Количество трансфузий в группе ОП: АКТ 13–46 (медиана 17), ЭВ 9–33 (медиана 14), СЗП — 0–2 (медиана 1), КП получил 1 пациент 19 ед. Кровотечения отмечались у пациентов: с ПИД n = 7 (37%), с ОП n = 2 (40%).

Результаты и обсуждение. У пациентов данных групп отмечались резкие падения уровня фибриногена (ПИД — до 0,55 г/л, ОП — до 0,73 г/л), что требовало увеличения количества трансфузий для разрешения кровотечений и снижения риска их возникновения. У детей с малой массой тела увеличивается риск развития перегрузки объемом при проведении множественных и массивных трансфузий в сочетании с необходимой инфузионной терапией.

Заключение. Основываясь на полученных данных, было принято решение о целесообразности изменения тактики ЗГТТ для детей до 1 года при проведении ТГСК на либеральную, для недопущения снижения уровня фибриногена ниже 1,5–2 г/л, удержания уровня тромбоцитов выше 20×10^9/л.

Кузема Е.С., Шнайдер А.А., Петрова Л.М., Лыскова В.А., Ребриков А.Н., Романова Е.В., Грекина М.И., Лужнова Н.Н., Киселев И.В., Малюшкина Е.С., Кустанович М.А., Непомнящих Д.И., Лавшук А.М., Новопашина Н.Н., Пилявин Л.Я., Мишарина Н.П., Хороших О.В., Киселева Н.В., Капорская Т.С., Дудин П.Е.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ, ВЫПОЛНЕННЫХ НА БАЗЕ ГБУЗ «ИРКУТСКАЯ ОРДЕНА "ЗНАК ПОЧЕТА" ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» С 2016 ПО 2025 г.

ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница»

Введение. На территории Иркутской области ежегодно фиксируется увеличение числа больных множественной миеломой (ММ). Части пациентов проведена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), являющаяся неотъемлемой частью современных лечебных протоколов при ММ.

Цель работы. Провести анализ результатов ауто-ТГСК у пациентов с ММ, лечившихся в гематологическом отделении ГБУЗ «ИОКБ».

Материалы и методы. В исследование включены 149 пациентов, которым в период с 2016 по 2025 г. проведена ауто-ТГСК (63 мужчины и 86 женщин). Медиана возраста составила 58 лет. У 69% пациентов (n = 103) при первичной диагностике не отмечалось нарушений функции почек. Почечная недостаточность наблюдалась у 31% (n = 46) пациентов, из которых 10% находились на заместительной почечной терапии. В качестве индукционной терапии (ИТ) 123 пациента (83%) получили от 3 до 9 курсов бортезомиб-содержащих схем (VCD), 26 пациентов (17%), имевших недостаточный эффект на ИТ 1-й линии, применялся режим с использованием леналидомида и даратумумаба (Dara-Rd). Оценка эффективности ИТ перед проведением ауто-ТГСК показала результаты: стабилизация заболевания (СЗ) у 16 пациентов (11%), частичный ответ (ЧО) у 60 (40%), очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — у 34 (23%), полный ответ (ПО) — у 39 (26%). В качестве мобилизационного этапа у 142 пациентов (95%) применялся высокодозный циклофосфамид (4 г/м²) в сочетании с колониестимулирующим фактором (G-CSF). У 7 пациентов (5%) с нарушением функции почек, получавших заместительную почечную терапию (ЗПТ), мобилизация стволовых клеток крови (ПСКК) проводилась на фоне стабильного кроветворения. Кондиционирующий режим включал высокие дозы мелфалана (140–200 мг/м²). Медиана количества введенных $CD34^+$ клеток составила 7×10^6/кг массы тела ((2–24)×10^6/кг).

Результаты и обсуждение. На день +100 после ауто-ТГСК достигнуты следующие результаты: СЗ — у 4 пациентов (3%), ЧО — у 41 (28%), ОХЧО — у 28 (20%), ПО — у 66 (46%), прогрессия заболевания (ПЗ) — у 4 (3%). Ранняя посттрансплантационная летальность составила 2% (3 пациента). Из-под наблюдения выбыло 3 пациента, у 3 с момента трансплантации прошло менее 3-х месяцев. С 2023 года пациентам, которым назначалась вторая линии ИТ (Dara-Rd), после ауто-ТГСК проводилась консолидирующая терапия двумя курсами Dara-Rd, данный подход применен у 11 пациентов. Всем пациентам

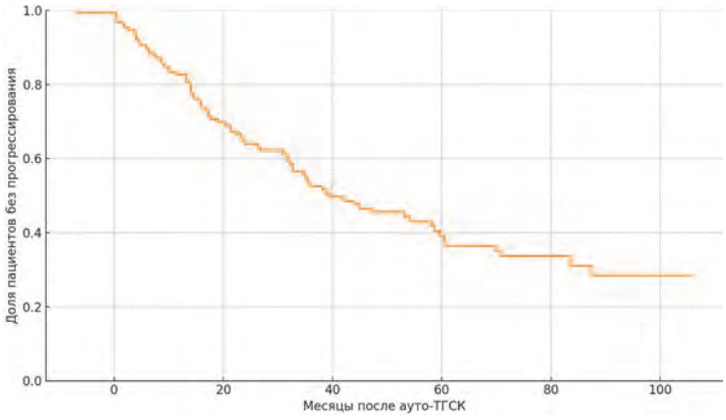


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования после ауто-ТГСК

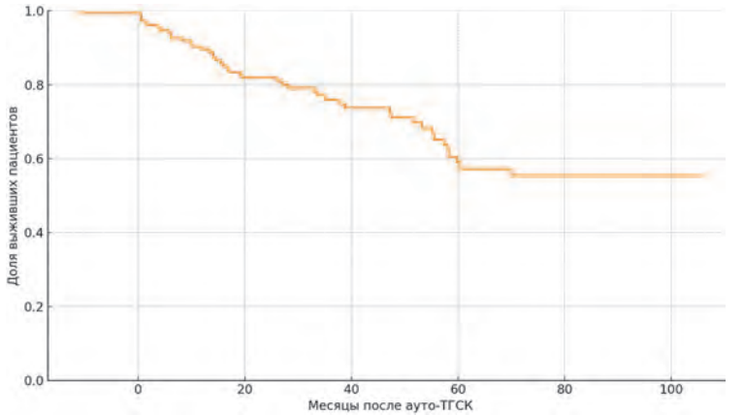


Рис. 2. Общая выживаемость после ауто-ТГСК

после ауто-ТГСК была назначена поддерживающая терапия леналидомид-содержащими курсами. На момент анализа летальные исходы зарегистрированы у 43 пациентов (28%): по причине прогрессии заболевания — у 9, вследствие новой коронавирусной инфекции — у 7, по иным причинам — у 27. Общая выживаемость составила 71% (рис. 1). Средний интервал до прогрессирования составил 29,4 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 23 месяца (рис. 2)

Заключение. Внедрение современных терапевтических подходов к лечению ММ, включая ауто-ТГСК, способствует увеличению показателей ВБП и общей выживаемости пациентов, что отражается на улучшении качества онкогематологической помощи в регионе.

Куликов С.М., Суримова В.А.

БОЛЬШИЕ ИИ ЯЗЫКОВЫЕ МОДЕЛИ В МЕДИЦИНЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Большие языковые модели (LLM) — это нейросети, обученные на огромных объемах текста и способные писать, переводить, отвечать на вопросы и помогать в анализе информации. Современные нейросети понимают длинные тексты и смысловые связи между отдельными частями текста, например могут обработать целую историю болезни пациента, десятки медицинских статей.

Цель работы. Представить базовую информацию об ИИ языковых моделях.

Материалы и методы. GPT-4. Самая популярная сеть, анализирует текст, работает с изображениями и аудио, сильный поисковик. Ограничение — надо заботиться о защите персональной информации. Claude 3.5. Хорошо решает логические задачи, осторожна в рекомендациях. Gemini интегрирована в сервисы Google. Может работать с графической информацией и видео. Kimi K2 работает с большими текстами. сильна в обработке научной информации. Лидирует во многих тестовых испытаниях. Открытые модели можно бесплатно установить на локальных сетях, это облегчает защиту данных пациентов. Llama используется в медицинских информационных системах. Mistral может работать на слабом оборудовании. Хороша для организаций с ограниченным бюджетом. Qwen и DeepSeek удобны для программирования и аналитике. Помогает в генерации кода в популярных статистических средах.

Результаты и обсуждение. Главные проблемы больших языковых моделей:

Галлюцинации — модель может выдать что-то, чего нет на самом деле. Если модель не оперирует длинными текстами, то она «склеивает» куски текста, не контролируя логические связи во всем тексте.

Ошибки локализации. Модели обучены в основном на англоязычных материалах, поэтому они могут предлагать опции, недоступные в России.

Ошибки контекста. Модель может не заметить важное ограничение или не иметь доступа к такой информации и дать рекомендацию без оговорок на особые состояния. При работе с редкими состояниями модель может предлагать неправильные решения. Это связано с недостаточным объемом обучения.

Как снизить риск ошибок? Для работы с чувствительной информацией лучше использовать локальные модели в защищенных системах. Обязательно обучение работе с моделями. Запрашивать мнение от другой модели и проверять согласованность ответов. Надо сохраняйте все запросы и ответы для анализа ошибок.

Большие языковые модели можно использовать для агрегации и структуризации первичной медицинской информации, генерации черновиков заключений, поиска информации в научной литературе, обучения студентов. помощи в программировании, редактировании и переводе статей.

Заключение. Языковые модели — это мощный инструмент, который может сильно упростить работу врачей и исследователей. Они экономят время на рутинные задачи, помогают в анализе информации. Но использовать их нужно разумно и понимать, что они могут ошибаться. Авторы используют LLM нейросети в своей работе для редактирования и перевода текстов, перевода текстов и статей, составления обзоров. Эксперименты по анализу информации в системе телемедицинских консультаций показали хорошие результаты. Система выдает структурированный компактный текст (резюме, конспект), что очень полезно для эксперта, существенно экономит усилия и время на сортировку и анализ первичной документации.

Куликов С.М., Февралева И.С., Макарик Т.В., Скрипкина А.С., Судариков А.Б.

МОДЕЛЬ УСТОЙЧИВОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕНОТИПОВ C677T/A1298C В ГЕНЕ *MTHFR*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Метилирование ДНК один из основных эпигенетических механизмов эукариот. Ключевым донором метильных групп является 5-метилтетрагидрофолат, образование которого катализирует фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Полиморфизмы C677T и A1298C снижают ферментативную активность MTHFR, что приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови и гипометилированию ДНК. Особенно драматично эти процессы проявляются в эмбриогенезе. В литературе имеются противоречивые данные относительно связи между генотипами C677T/A1298C гена *MTHFR* родителей и эмбриона с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. В данной работе представлена модель устойчивой распространенности полиморфизмов C677T/A1298C гена *MTHFR*, в результате анализа которой мы смогли выявить селективное преимущество или селективную «уязвимость» различных генотипов.

Цель работы. Цель данной модели — оценить степень соответствия частот встречаемости генотипов C677T/A1298C в гене *MTHFR*, теоретически формирующихся при оплодотворении, реальному распределению этих же генотипов во взрослой популяции.

Материалы и методы. Полиморфизмы C677T и A1298C в гене *MTHFR* выявляли с помощью мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в 7041 образце ДНК из периферической крови пациентов НМИЦ гематологии с 2016 по 2024 г. Исходя из эмпирического распределения частот генотипов двух родителей (1-е поколение), рассчитывали частоты возможных комбинаций во втором поколении. Расчеты выполнены в среде SAS 9.4.

Результаты и обсуждение. Принцип разработанной математической модели заключается в том, что, учитывая частоты встречаемости

Генотип	Популяция родителей (1 поколение),%	95% доверительный интервал	Модельная популяция (2 поколение),%	95% доверительный интервал
C677C/A1298A	17,93	0,90	23,06	0,98
C677C/A1298C	29,63	1,07	23,25	0,99
C677T/A1298A	21,83	0,96	22,37	0,97
C677T/A1298C	17,44	0,89	8,61	0,66
C677C/C1298C	5,03	0,51	5,86	0,55
C677T/C1298C	0,01	0,02	2,17	0,34
T677T/A1298A	7,90	0,63	5,42	0,53
T677T/A1298C	0,23	0,11	2,09	0,33
T677T/C1298C	0,00	0,00	0,20	0,10

Рис. 1. Эмпирическое в 1-м поколении и прогнозируемое во 2-м поколении распределение генотипов полиморфизмов C677C/A1298A гена *MTHFR*

генотипов в поколении родителей (1-е поколение), на основании закона независимого наследования Менделя мы оценили теоретически ожидаемое распределение этих генотипов у детей (2-е поколение) (рис. 1–2).

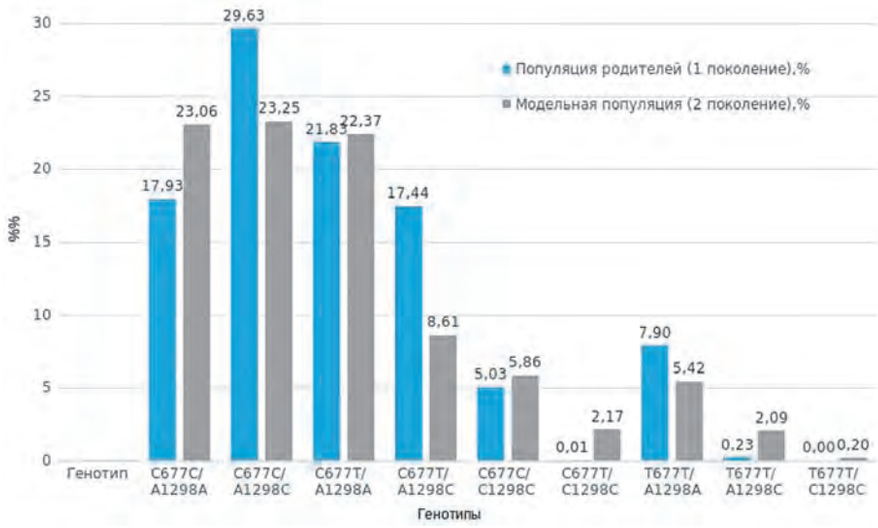


Рис. 2. Сравнение эмпирической и прогнозируемой частоты встречаемости генотипов C677C/A1298A гена *MTHFR*

Понятно, что реальное распределение частот во втором поколении должно быть таким же, как и в первом. Расхождение эмпирических и ожидаемых результатов выявляет селективно уязвимые генотипы, которые теоретически могут формироваться при оплодотворении, но не выявляются у жизнеспособного плода. Это генотипы T677T/A1298C и C677T/C1298C, встречающиеся в популяции существенно реже, чем это прогнозируется моделью. Кроме того, обращает на себя внимание 2-кратное расхождение между эмпирическим и ожидаемым значением в генотипе C677T/A1298C. Это связано с тем, что все регистрируемые генотипы, кроме C677T/A1298C, однозначно определяются гаплотипами. Полиморфизмы же в гаплопипах генотипа C677T/A1298C могут быть либо в цис-, либо в трансконфигурации. В специальных экспериментах мы показали, что цис-конфигурация встречается в десятки раз реже трансконфигурации. Поскольку в модель не было введено преимущество транс- над цис-, мы видим расхождение между эмпирической и ожидаемой частотой генотипа.

Заключение. Сравнение эмпирического и теоретического распределения показывает, что генотипы T677T/A1298C и C677T/C1298C в популяции встречаются существенно реже, чем это прогнозируется моделью, что свидетельствует о сниженной жизнеспособности носителей указанных сочетаний или других селективных механизмах, влияющих на частоту генотипов.

Кунафина Р.И.[1], Юлдашева Н.О.[1], Асфандиярова И.В.[2]

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМПЕГФИЛГРАСТИМА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙТРОПЕНИИ В РЕЖИМЕ R-DA-EPOCH: КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНОГО ОПЫТА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

[1]ГАУЗ «РКОД» МЗ Республики Башкортостан; [2]ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) является агрессивным подтипом неходжкинских лимфом и требует активной лекарственной терапии. Режим DA-EPOCH-R признан эффективным стандартом терапии ПМВКЛ, однако характеризуется высокой частотой гематологической токсичности. Данные осложнения приводят к увеличению длительности госпитализации, росту прямых медицинских затрат и нарушению дозоинтенсивности противоопухолевой терапии. Актуальной является оценка клинической и фармакоэкономической эффективности применения пролонгированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в условиях реальной клинической практики.

Таблица. Клинические характеристики и исходы лечения пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой, получавших DA-EPOCH-R с первичной профилактикой эмпегфилграстимом (Республика Башкортостан, 2024–2025 гг.)

Параметр	Значение
Число пациентов, n	37
Период наблюдения	2024–2025 гг.
Пациенты, 2024 г., n (%)	15 (40,5)
Пациенты, 2025 г., n (%)	22 (59,5)
Возраст, медиана (min–max), лет	42 (19–60)
Женщины, n (%)	23 (62,2)
Мужчины, n (%)	14 (37,8)
ECOG 0–1, n (%)	32 (86,5)
Нейтропения любой степени, n (%)	13 (35,1)
Нейтропения 3–4 степени, n (%)	5 (13,5)
Фебрильная нейтропения, n (%)	1 (2,7)
Инфекционные осложнения ≥3 степени, n (%)	1 (2,7)
Отсрочка курсов химиотерапии, n (%)	2 (5,4)
Редукция доз цитостатиков, n (%)	0
Оссалгии (любая степень), n (%)	6 (16,2)
Отмена эмпегфилграстима	0

Цель работы. Оценить клиническую эффективность, безопасность и фармакоэкономическую целесообразность применения эмпегфилграстима у пациентов с ПМВКЛ, получающих химиотерапию по режиму DA-EPOCH-R, в ГАУЗ РКОД МЗ РБ в 2024–2025 гг.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включившее 37 пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ, получавших лечение в 2024–2025 гг. В 2024 г. на базе ОПЛТ 1 ГАУЗ «РКОД» пролечено 15 пациентов, в 2025 г. — 22 пациента. Медиана возраста составила 42 года (19–60); функциональный статус ECOG 0–1 — у 86,5% больных. Всем пациентам проводилась терапия по режиму DA-EPOCH-R с первичной профилактикой нейтропении эмпегфилграстимом в дозе 7,5 мг подкожно однократно через 24 часа после окончания цикла ПХТ. Оценивались частота и степень нейтропении, случаи фебрильной нейтропении, инфекционные осложнения, необходимость отсрочки курсов и редукции доз. Исследование проводилось на базе электронных историй болезни ГАУЗ «РКОД» МЗ РБ, амбулаторных электронных медицинских карт поликлиник в республиканской информационной системе РМИАС Промед.

Результаты и обсуждение. Нейтропения любой степени зарегистрирована у 13 (35,1%) пациентов, нейтропения 3–4-й степени — у 5 (13,5%). Фебрильная нейтропения отмечена у 1 (2,7%) пациента. Инфекционные осложнения ≥3 степени выявлены в 1 (2,7%) случае. Отсрочка курсов химиотерапии потребовалась у 2 (5,4%) пациентов; редукция доз цитостатиков не проводилась. Нежелательные явления, ассоциированные с применением эмпегфилграстима, зарегистрированы у 6 (16,2%) пациентов и проявлялись оссалгиями легкой и умеренной степени, не требовавшими отмены препарата. Фармакоэкономический анализ показал, что применение эмпегфилграстима сопровождалось снижением частоты тяжелых осложнений

и позволило избежать дополнительных госпитализаций, что привело к сокращению совокупных прямых медицинских затрат, несмотря на более высокую стоимость пролонгированного Г-КСФ.

Заключение. Применение эмпегфилграстима в качестве первичной профилактики нейтропении у пациентов с ПМВКЛ, получающих химиотерапию по режиму DA-EPOCH-R, в 2024–2025 гг. продемонстрировало клиническую эффективность, благоприятный профиль безопасности и фармакоэкономическую обоснованность. Полученные данные регионального опыта подтверждают целесообразность включения пролонгированных Г-КСФ в практику ведения пациентов с ПМВКЛ с целью оптимизации ресурсов стационара и соблюдения тайминга терапии.

Куневич Е.О.[1], Кувшинов А.Ю.[2], Зюзгин И.С.[3], Волошин С.В.[1]

ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ДОЗЫ (RDI) ОСНОВНЫХ РЕЖИМОВ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

[1]ГБУЗ «ЛОКБ»; [2]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; [3]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. По данным литературы, отклонение относительной интенсивности дозы (RDI) иммунохимиотерапевтических (ИХТ) режимов на 10–25% от должного является неблагоприятным фактором у пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами.

Цель работы. Оценить влияние снижения относительной интенсивности дозы основных ИХТ режимов при фолликулярной лимфоме (ФЛ) в первой линии терапии на прогноз и результаты лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 270 пациентов с ФЛ 1–3А цитологического типа, наблюдавшихся в ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» (n = 137) и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (n = 133) в период с 2007 по октябрь 2023 г., получивших в качестве терапии первой линии R-CHOP (46,9%), RB (33,0%), R-CVP (7,7%), R-mono (6,2%), GB (4,0%) и другие (1,9%) режимы. Медиана возраста пациентов составила 54 (42–63) года, соотношение М/Ж — 1:2, медиана наблюдения — 3,1 (1,9–4,8) года. В исследуемой выборке у 25,7% больных отмечался 3А цитологический подтип, у 57,3% — IV стадия (Ann Arbor). Экстранодальные поражения были выявлены у 30,2%, поражение костного мозга — у 46,5% пациентов. Аберрация BCL2/18q21 наблюдалась у 40,4% (55/136) больных. Полученные данные анализировали с использованием Jamovi v.2.4.8.0, R v.4.2.2. В качестве первичной контрольной точки оценивалась бессобытийная выживаемость (БСВ).

Результаты и обсуждение. Среднее значение RDI составило 11,4%, медиана — 2,1% (0–10,6). Значения RDI отличались в группах R-CHOP, RB и R-CVP (p = 0,0473), однако при проведении парных сравнений с поправкой на множественные сравнения различия между группами отсутствовали (p > 0,13). Проведен регрессионный анализ Кокса для количественных переменных с нахождением порога отсечения (cut-off), который составил 20,2% для всей выборки (для простоты округлили до 20%). Значения Hazard Ratio (HR) составило 1,52 (95% ДИ 1,01–2,28), p = 0,043. В случае значимого отклонения RDI (>20%) 3-летняя БСВ равнялась 44,4% (95% ДИ 30,0–65,7; медиана 28,6 мес.) и была достоверно ниже, чем в группе с RDI ≤20% — 65,0% (95% ДИ 58,4–72,4), p = 0,0125. При оценке значимости влияния найденного порога RDI (20%) на эффективность отдельных режимов ИХТ получены следующие результаты. В группе R-CHOP 3-летняя БСВ у пациентов с RDI ≤20% составила 64,5% (95% ДИ 55,3–75,2), а у больных с RDI >20% — 29,7% (95% ДИ 13,0–68,1; медиана 23,3 месяцев), p = 0,0008. Значение HR составило 2,95 (95% ДИ 1,52–5,73), p = 0,001. В группе RB отклонение RDI на 20% также приводило к существенному снижению 3-летней БСВ, которая у пациентов с RDI >20% составила 61,9% (95% ДИ 38,2–100), а у больных с RDI ≤20% — 71,0% (95% ДИ 60,6–83,2), однако наблюдаемые различия недостоверны (p = 0,77). В группе пациентов, получавших R-CVP, анализ не проводился, так как медиана RDI составила 0,6%.

Заключение. Таким образом, снижение относительной интенсивности дозы (RDI) основных ИХТ режимов более чем на 20% достоверно влияет на выживаемость пациентов с ФЛ. Эффективность 21-дневного режима R-CHOP значимо зависит от соблюдения должных доз и интервалов введения препаратов, для 28-дневного RB, несмотря на полученную разницу в выживаемости, различия не были достоверны.

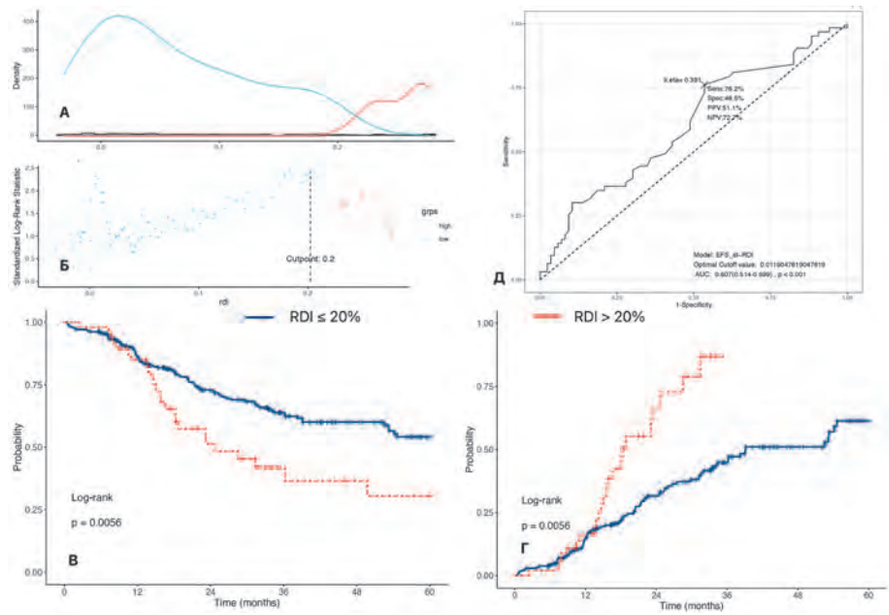


Рис. Анализ 5-летней БСВ для непрерывной количественной переменной — RDI. А. График распределения RDI. Б. График точки отсечения непрерывной объясняющей переменной. В. 5-летняя БСВ пациентов с ФЛ в зависимости от величины RDI (≤20% или >20% соответственно). Г. График кумулятивных рисков в зависимости от величины RDI (≤20% или >20% соответственно). Д. ROC-анализ в отношении БСВ

Куневич Е.О.[1], Волошин С.В.[1], Соловьев В.В.[1], Раджабова А.М.[2], Успенская О.С.[1], Кувшинов А.Ю.[2], Карягина Е.В.[3], Алексеев С.М.[1]

ИЗУЧЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ СМЕРТНОСТИ И РАННЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

[1]ГБУЗ «ЛОКБ»; [2]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; [3]СПб ГБУЗ «ГБ № 15»

Введение. Несмотря на развитие таргетной терапии, прогноз при ОМЛ остается неудовлетворительным, что подчеркивает важность изучения предикторов смертности, особенно в разных возрастных группах.

Цель работы. Определить ключевые предикторы смертности и ранней летальности у больных ОМЛ в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Включено 484 пациента с ОМЛ, распределенных на две группы: ≤60 лет (медиана 49 лет, n = 261) и >60 лет (медиана 68 лет, n = 223), наблюдавшихся в ГБУЗ «ЛОКБ», СПбГБ № 15 и РосНИИГТ с 2009 по 01.11.2025 г. Для построения регрессионных моделей в качестве предикторов учитывали возраст, а также цито- и молекулярногенетические параметры, результаты представлены в виде значений HR или ОШ. Все переменные проверены на коллинеарность. Незначимые ковариаты исключали из многофакторной модели по результатам пошагового отбора (p > 0,05). Данные анализировали в Jamovi v.2.4.8.0 и R v4.4.2.

Результаты и обсуждение. В группе ≤60 лет значимыми предикторами смертности в однофакторном анализе являлись возраст — 1,03, p = 0,003, 11q23/KMT2A — 2,58, *p* = 0,016, del(17p) — 4,43, *p* = 0,001, аберрации 5-й хромосомы (del(5q)/t(5q)/add(5q)) — 2,58, *p* = 0,026, аберрации 7-й хромосомы (-7/del(7q)) — 1,97, *p* = 0,044, мутация *FLT3 ITD* — 1,58, *p* = 0,029. После включения значимых предикторов в многофакторную модель и проверки предпосылки пропорциональности рисков (*p*(global) = 0,3516), в итоговой модели статистически значимую ассоциацию с риском смерти сохраняли три предиктора: возраст (HR = 1,02; *p* = 0,034), del(17p) (HR = 5,90; *p* < 0,001) и *FLT3 ITD* (HR = 1,72; *p* = 0,013). Таким образом, при увеличении возраста на каждые 10 лет в группе больных до 60 лет риск смерти увеличивается на HR = 1,02×10 = 1,22, т.е. на 22%. Лог-ранговый тест показал различия кривых выживаемости примерно на уровне 30 мес. При отсутствии рецидива к этому сроку 5-летняя ОВ составила 100%, тогда как при развитии рецидива до 30 месяцев — 25,7%, *p* < 0,001. В группе старше 60 лет единственным значимым предиктором смертности в однофакторном анализе была мутация *FLT3 ITD* — HR = 1,95, *p* = 0,002. Однако в многофакторной модели независимую прогностическую значимость сохраняли два маркера: *FLT3 ITD* (HR = 2,08, *p* = 0,002) и del(5q) (HR = 2,14, *p* = 0,031). Отсутствие возраста в группе значимых предикторов, вероятно, обусловлено нарушением линейности эффекта возраста у лиц старше 60 лет (рис. В). Не было выявлено ни одного значимого предиктора, ассоциированного с ранней летальностью, в группе до 60 лет. Напротив, в группе старше 60 лет с ранней летальностью связаны: возраст (ОШ = 1,08, *p* = 0,028) и del(5q) (ОШ = 3,49, *p* = 0,022). В многофакторной логистической модели ранней летальности значимыми предикторами выступили возраст (ОШ = 1,09, *p* = 0,029), del(5q) (ОШ = 4,42, *p* = 0,016) и *FLT3 ITD* (ОШ = 2,70, *p* = 0,040).

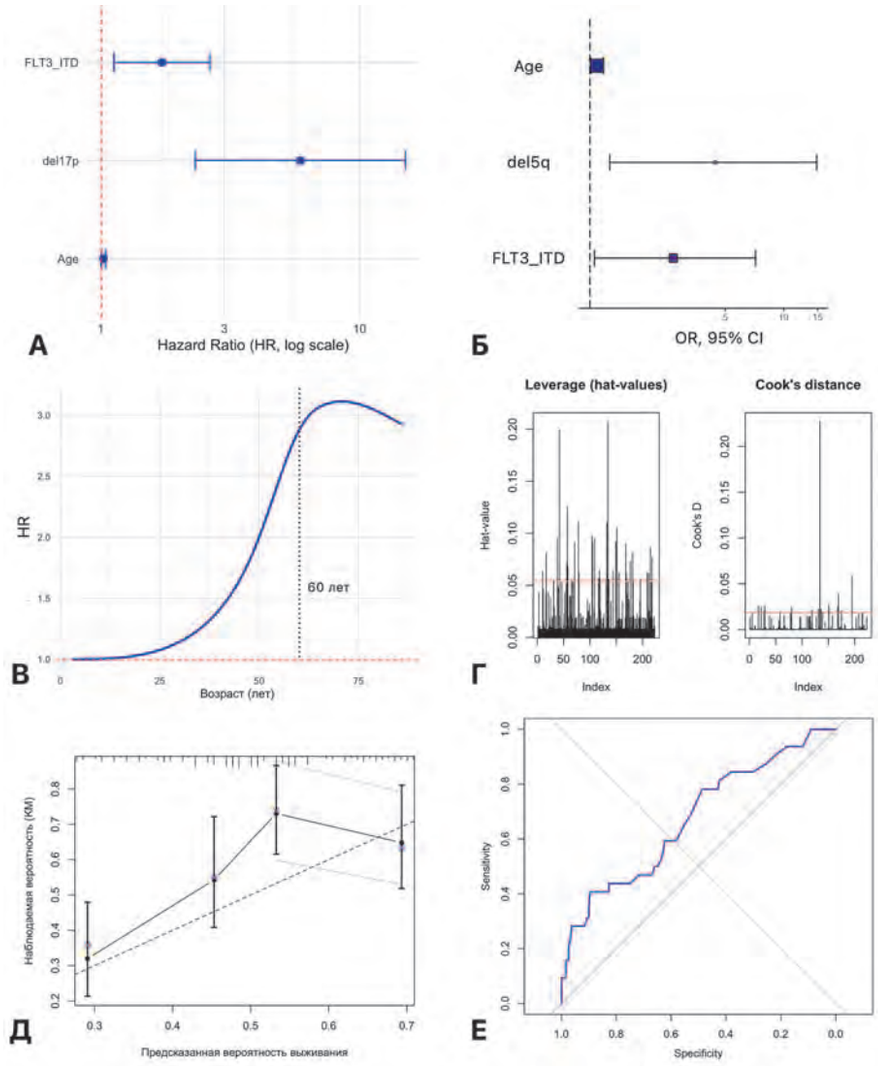


Рис. Многофакторная регрессионная модель Кокса (зависимая переменная — смертность от любой причины): А, В, Д: А) Forest plot для многофакторной модели Кокса: оценка отношения рисков (HR) для каждого предиктора с 95% доверительным интервалом. В) Зависимость HR от возраста. Д) Сравнение предсказанных моделью вероятностей выживания с наблюдаемыми (идеальная калибровка соответствует линии *y* = *x*). Многофакторная модель логистической регрессии (зависимая переменная — летальность в первые 4 недели с момента начала специфической терапии): Б, Г, Е: Б) Forest plot для многофакторной логистической модели: оценка отношения шансов (OR) ранней летальности для каждого предиктора с 95% доверительным интервалом. Г) Диагностические графики влияния: hat-values и Cook's distance, позволяющие выявить влиятельные наблюдения и оценить устойчивость коэффициентов модели. Е) ROC-кривая с площадью под кривой (AUC) для оценки дискриминационной способности модели

Заключение. Мутация *FLT3 ITD* и делеции хромосом 5q и 17p оказывают значимое влияние на прогноз при ОМЛ, причем спектр предикторов различается между возрастными группами. У молодых пациентов ранняя летальность не связана с биологией опухоли в отличие от пожилых больных с *FLT3 ITD* и/или del(5q), которые требуют максимально раннего применения таргетных препаратов и альтернативных программ терапии на их основе.

Таблица. Сравнение клинико-биологических характеристик ОМЛ в возрастных группа до 60 лет и старше 60 лет

Характеристика	≤60 лет	> 60 лет	p
Количество бластов	57,60%	53,40%	**0,0433**
Гиперлейкоцитоз	13,40%	14,60%	0,7114
Вторичный ОМЛ	9,60%	22,00%	0,0002
Высокий риск ELN (2022)	25,70%	35,00%	**0,0259**
Комплексный кариотип	15,70%	18,40%	0,4397
t(8;21)(q22;q22.1)	6,40%	1,00%	**0,0039**
inv(16)(p13.1q22)	6,40%	2,00%	**0,0245**
del(5q)	2,80%	9,50%	0,0024
-7/del(7q)	8,40%	9,50%	0,6912
+8	6,40%	11,60%	0,0556
del(12p)/t(12p)/add(12p)	1,20%	2,00%	0,4947
del(17p)	2,40%	2,50%	0,9604
11q23/KMT2A	5,00%	3,40%	0,3857
RUNX1::RUNX1T1	9,40%	0,70%	**0,0008**
CBFB::MYH11	11,60%	2,00%	**0,0010**
FTL3 (TKD)	7,10%	7,50%	0,8902
FLT3 (ITD)	32,50%	27,60%	0,2445
NPM1	23,20%	17,60%	0,1539

Куркина Н.В., Селезнева Н.М., Чегодаева Л.В.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Беременность сопровождается активацией системы свертывания и уменьшением активности фибринолиза. Носительство полиморфизмов генов тромбофилии может способствовать усилению гиперкоагуляции во время беременности и стать причиной тромботических осложнений. Тромбофилия повышает риск осложнений беременности. К наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S; мутация Лейден (FVL), мутация протромбина FII (G20210A и T165M), мутации генов фолатного цикла. Наиболее частой формой приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС).

Цель работы. Оценить частоту носительства полиморфизмов генов тромбофилии у женщин с патологией беременности и/или венозными тромботическими осложнениями в анамнезе.

Материалы и методы. Наблюдались 130 беременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА) и/или тромботическими осложнениями в анамнезе в возрасте 22–46 лет (медиана 33 года). Лабораторные тесты включали исследования на генетические маркеры тромбофилии: *FVL* 1691GA, *FII* (G20210A, Thr165Met), *MTHFR* 677C/T, *MTHFR* A1298C, *MTRR, MTR, PAI-1* 4G/4G; *ITGB3, ITG-α2*; определение уровня протеинов С и S, АТ III. Также проводили анализ маркеров АФС: волчаночный антикоагулянт (ВА), антифосфолипидные антитела (АФА) — антикардиолипиновые антитела (АТ-КЛ) и анти-β2-гликопротеид-1 (АТ-β2ГП).

Результаты и обсуждение. У 56 (43%) женщин беременность наступила с помощью ЭКО, ранее были неудачные попытки. У 97 (74,6%) женщин отмечался ОАГА (самопроизвольные выкидыши, 1 случай мертворождения, 2 случая преэклампсии, поликистоз яичников, эндометриоз, миома матки). Выявлялись тромбогенные факторы риска: ожирение 1–3-й степени у 28 женщин (21,5%), варикозное расширение вен нижних конечностей — у 6 женщин (4,6%), у одной женщины — эссенциальная тромбоцитемия, Jak2- позитивная, группа низкого риска IPSET; у 1 женщины — папиллярная микрокарцинома перешейка щитовидной железы 1 ст. Истмусэктомия (2024 г.). Венозные тромботические осложнения (ВТО) в анамнезе отмечались у 4 женщин: илеофеморальный тромбоз на 34-й неделе беременности (*FVL* het), тромбоз глубоких вен нижних конечностей в 2 случаях (F2 G20210A, T165M), 1 случай посткатетеризационного тромбоза вен верхней конечности (*FVL* het). Отягощенный семейный анамнез отмечен у 18 женщин (13,8%). Различные генетические полиморфизмы генов тромбофилии выявлены у 90 (69%) женщин: *FVL* 1691GA (8 женщин), *FII* (G20210A — 3 случая, Thr165Met у 1 женщины), *PAI-1* 4G/4G — у 47 женщин (36%); мутации генов фолатного цикла — у 68 (52%) женщин (*MTHFR, MTRR, MTR*); *ITGB3, ITG-α2* — у 48 женщин (37%). Уровень протеинов С и S, АТ III у всех женщин в пределах нормы. Антифосфолипидные антитела (АТ-КЛ, АТ-β2ГП) и/или ВА выявлены у 14 женщин (10,8%). Результаты исследования показали, что осложнения беременности и развитие ВТО имеют высокую корреляцию с носительством полиморфизма генов тромбофилии.

Заключение. Таким образом, носительство полиморфизма генов тромбофилии в сочетании с тромбогенными факторами риска приводит к патологической гиперкоагуляции во время беременности и является неблагоприятным фактором в отношении развития ВТО, а также репродуктивных потерь и/или неудачных попыток ЭКО.

Куркина Н.В., Киловатая О.А.

ГЕМАТОГЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ У ПАЦИЕНТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»

Введение. Тромбофилия — это все наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, при которых отмечается предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбоэмболий, ишемии и инфарктов органов. Оценивают 2 группы факторов тромбогенного риска: врожденные (первичные, семейные) и приобретенные (вторичные). К врожденным факторам высокого тромбогенного риска относятся дефицит антитромбина III, протеинов С и S, полиморфизм фактора V Лейден (FVL), протромбина FII (20210A). Выделяют гематогенные (аномалии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, повышение активности прокоагулянтов, дефицит антикоагулянтов, нарушение фибринолиза, метаболические) и негематогенные (операция, травма, иммунные заболевания, паранеопластические формы и лекарственно-индуцированные) тромбофилии.

Цель работы. Оценить наличие полиморфизма генов системы гемостаза и факторы тромбогенного риска у пациента с нефротическим синдромом на фоне длительной стероидной терапии и тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе.

Материалы и методы. У пациента, который наблюдается с диагнозом нефротический синдром, стероидзависимый вариант, болезнь минимальных изменений (по гистологии) диагностирован илеофеморальный тромбоз справа. Постинфарктные изменения вследствие ТЭЛА мелких ветвей сосудов легких. Проведены исследования полиморфизма генов тромбофилии.

Результаты и обсуждение. Пациент, 20 лет наблюдается у нефролога с 4-летнего возраста с диагнозом: хронический гломерулонефрит (морфологически болезнь минимальных изменений), стероидзависимый вариант, стадия полной клинико-лабораторной ремиссии на фоне иммуносупрессивной терапии. ХБП С2. Семейный тромбогенный анамнез не отягощен. Результаты обследования на полиморфизм генов системы гемостаза в ДКБ им. Пирогова Н.И. (от 07. 2021 г.): выявлены мутации *FVL*(het), *FGB*(het), *ITGB1*(het), *FXII*(het), *FXIII*(het), мутации генов фолатного цикла (*MTHFR, MTRR, MTR* hom). ОАК — Нв 133 г/л, эритр. $4{,}29{\times}10^{12}$/л, тромб. $256{\times}10^{9}$/л, лейкоц. $7{,}32{\times}10^{9}$/л, СОЭ 5 мм/ч. Коагулограмма — МНО 1,73, ПТИ 57,6%, фибриноген 3,4 г/л, АЧТВ 31,6 сек. Выставлен диагноз: вторичная гематогенная тромбофилия. Состояние после илеофеморального тромбоза справа. Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. ХВН 2 ст. Постинфарктные изменения вследствие ТЭЛА мелких ветвей сосудов легких. Проводилась антикоагулянтная терапия, по данным ЦДС вен нижних конечностей (в динамике) — перенесенный тромбоз ПБВ справа, полная реканализация.

Заключение. Таким образом, у пациента выявлены множественные тромбогенные факторы (иммунное заболевание с нефротическим синдромом и нарушением функции почек ХБП С2, длительный прием стероидных препаратов), которые в сочетании с полиморфизмом генов системы гемостаза (гетерозиготные мутации *FVL, FGB, ITGB1, FXII, FXIII*) и метаболическими факторами (*MTHFR MTRR, MTR*) спровоцировали развитие тромбоэмболических осложнений (илеофеморальный тромбоз и ТЭЛА мелких ветвей сосудов легких). При выявлении тромбогенных факторов высокого риска необходимо проведение профилактики тромботических осложнений: при наличии аномалий FI, FII, FVII, FVIII — варфарин (МНО 2–3), при беременности — НМГ; аномалия фактора V — антиагреганты и сулодексид; применение варфарина противопоказано

Куртина И.А.[1], Кузьмина Л.А.[1], Довыденко М.В.[1], Васильева В.А.[1], Королева О.М.[1], Покровская О.С.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

СЛУЧАИ СПОНТАННЫХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И ИХ ИСХОДОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. В последние десятилетия благодаря модифицированным протоколам кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» увеличилась общая и безрецидивная выживаемость после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако необходимое применение высоких доз алкилирующих препаратов (бусульфан, мелфалан, треосульфан) несет чрезвычайно высокий риск гонадотоксичности, что приводит к преждевременной недостаточности яичников. Это состояние возникает у 50–90% женщин после алло-ТГСК и, как следствие, развивается вторичная аменорея, ранняя менопауза, а также бесплодие, что оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациенток.

Цель работы. Оценка случаев спонтанных беременностей после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В период с 2000 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено 802 алло-ТГСК пациентам женского пола, медиана возраста — 34 года. В настоящее время известно о 5 пациентках, у которых возникла спонтанная

беременность на сроках от 3 до 10 лет после алло-ТГСК. Медиана возраста на момент выполнения алло-ТГСК составила 23 года (18–34 года). Подробные характеристики пациенток, у которых возникли спонтанные беременности после алло-ТГСК представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Необходимо отметить, что все беременности произошли естественным путем, без применения вспомогательных репродуктивных технологий. У всех 5 пациенток исходом беременностей стали роды. В 2-х случаях родоразрешение было проведено путем кесарево сечения, в одном случае — самостоятельные роды. У одной пациентки (с диагнозом ХМЛ) после алло-ТГСК было 4 беременности, две завершились самостоятельными родами, в результате которых появились две здоровые девочки, две — выкидышами на ранних сроках. В одном случае отсутствует информация о способе родоразрешения и состоянии ребенка.

Заключение. Улучшение трансплантационных методик в настоящее время позволяет добиться более высокой безрецидивной выживаемости. Необходимы масштабные проспективные исследования, которые позволят оценить влияние предшествующей терапии основного заболевания, режимов кондиционирования, иммуносупрессивной терапии на репродуктивную функцию, наступление ранней менопаузы, что обеспечит повышение качества жизни пациенток после алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика пациенток, у которых возникли спонтанные беременности после алло-ТГСК

Пациент	Диагноз	Возраст на момент алло-ТГСК	Режим кондиционирования	Донор	Источник трансплантата	Режимы профилактики РТПХ	РТПХ
№ 1	МДС-ИБ-2	18	МАС	Родственный гаплоидентичный донор	СКК	Ритуксимаб + тоцилизумаб+абатацепт	оРТПХ кожи II ст.
№ 2	ОЛЛ (Ph+)	20	МАС	Родственного гаплоидентичного донора	СКК	Ритуксимаб + тоцилизумаб + абатацепт	–
№ 3	ХМЛ	23	МАС	Родственный HLA-идентичный	КМ	МТХ + ЦСА + преднизолон	хрРТПХ печени легк. ст.
№ 4	АА	34	RIC	Родственный HLA-идентичный	КМ	ЦСА	оРТПХ кожи I ст.
№ 5	ОЛЛ (Ph+)	24 алло-ТГСК № 1	RIC	Неродственный HLA-идентичный донор	КМ	МТХ + ЦСА + ММФ	хрРТПХ печени тяж. ст.
		25 алло-ТГСК № 2	RIC	Альтернативный HLA-идентичный донор	КМ	МТХ + ЦСА + ММФ	

Куртов И.В.[1], Шустров М.С.[2], Кривова С.П.[1], Куртова А.И.[3], Давыдкин И.Л.[1]

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КАК ФАКТОР РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Клиники Самарского государственного медицинского университета;
[2]ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4»; [3]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Введение. В настоящее время важная роль в развитии нарушений артериального и венозного кровообращения принадлежит тромбофилиям. По сравнению с известными тромбофилиями, такими как мутация Лейден и протромбина, дефицит антитромбина III, протеинов С и S, антифосфолипидного синдрома, менее изучена роль избытка факторов свертывания крови. Известно, что повышение уровня фактора свертывания VIII в крови является важным фактором риска тромбозов. Риск тромбозов возрастает при сочетании повышенного уровня фактора VIII с другими наследственными дефектами системы гемостаза, такими как избыток IX фактора и фактора фон Виллебранда. 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.

Цель работы. Целью данной работы являлось изучение влияния повышенного уровня факторов свертывания VIII, IX и фактора Виллебранда у пациентов с острыми венозными тромбозами в Клиниках ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

Материалы и методы. В ходе работы было обследовано 24 пациента с острыми венозными тромбозами различной локализации (глубокими и поверхностными, преимущественно нижних конечностей), из них 14 женщин и 9 мужчин в возрасте от 33 лет до 81 года, средний возраст составил 61,8 ± 0,7 года. Основными причинами обращения данных пациентов за медицинской помощью являлись тромбозы глубоких вен нижних конечностей. Методы исследования включали в себя определение показателей системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, уровень фибриногена, содержание фактора VIII, фактора IX, фактора фон Виллебранда, количество тромбоцитов. Для определения показателей плазменного гемостаза использовали коагулометр SYSMEX CS-2000i.

Результаты и обсуждение. При изучении данных пациентов было установлено, что из числа обследованных больных повышенный уровень фактора VIII (более 150%) был выявлен у 20 пациентов (83,3%), повышенный уровень фактора Виллебранда (более 160%) — у 22 пациентов (91,6%), а повышенный уровень фактора IX (более 150%) — у 8 пациентов. У указанных 20 пациентов с повышенным уровнем фактора VIII средний уровень антигемофильного глобулина составил 228,9%. У пациентов с повышенным уровнем фактора фон Виллебранда средний уровень равнялся 322,1%. У пациентов с высоким уровнем фактора IX средний уровень составил 178, 5%. У всех пациентов, участвующих в исследовании, указанные эпизоды тромбоза были единственными в анамнезе.

Заключение. Повышение уровня фактора свертывания VIII, а также фактора фон Виллебранда в крови встречается у 83–91% пациентов с острыми венозными тромбозами. Учитывая повышение указанных факторов свертывания у подавляющего количества пациентов, целесообразно оценивать уровень фактора свертывания VIII и фактора Виллебранда на этапе решения вопроса о прекращении антикоагулянтной терапии. Повышение уровня IX фактора менее значимо у данных пациентов и, вероятно, требует дальнейшего изучения.

Кутаров А.Ю., Ерошенков Д.Ю., Горенкова Л.Г.

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АЛК В ТЕРАПИИ АККЛ АЛК+ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) представляют собой редкую группу экстранодальных неходжкинских лимфом, которые характеризуются агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. ПЛЦНС составляют примерно 3% от всех опухолей головного мозга и менее 1% от всех НХЛ. Подавляющее число случаев ПЛЦНС приходится на диффузную В-крупноклеточную лимфому(ДВККЛ). Первичная анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома ЦНС встречается крайне редко. В мировой литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения и серии случаев. АККЛ АЛК+ с поражением ЦНС характеризуется крайне агрессивным течением, неблагоприятным прогнозом и отсутствием стандартизированных подходов к терапии. Появление ингибиторов АЛК, в частности второго и третьего поколений, способных проникать через гематоэнцефалический барьер, открывает новые возможности для лечения этой категории пациентов и потенциально способно улучшить прогноз.

Цель работы. Описать клинический случай использования ингибитора АЛК второго поколения совместно с химиотерапией у пациента с АККЛ АЛК+ с поражением ЦНС.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента с АККЛ АЛК+ с изолированным мультифокальным поражением ЦНС, наблюдавшегося в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Клиническое наблюдение: мужчина, 21 год. Заболевание дебютировало в мае 2024 года с эпилептического приступа. По данным МРТ головного мозга, выполненной в июне 2024 г., выявлялось патологическое контрастирование по ходу борозд правого полушария, в хиазмально-селлярной области, вокруг ствола и по оболочкам черепных нервов. На фоне терапии дексаметазоном и маннитолом отмечалась смешанная динамика: частичное регрессирование очагов при одновременном появлении новых поражений — очага в области IV желудочка и множественных узлов в правой лобной доле до 1,5 см. В октябре 2024 года выполнена открытая биопсия правой лобной доли, в результате первичного гистологического исследования материала заподозрена гистиоцитома. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России на основании патоморфологического, иммуногистохимического, цитогенетического (FISH) исследований верифицирован и сформулирован диагноз: анапластическая АЛК-позитивная крупноклеточная лимфома, протекающая с изолированным мультифокальным поражением ЦНС, нейролейкемией; IV стадия по IPNHLSS, ECOG-3, IPI-2. С учетом молодого возраста, соматического статуса и неблагоприятного прогноза пациенту была начата терапия по протоколу ALCL99 с высокодозным метотрексатом в комбинации с АЛК-ингибитором второго поколения — алектинибом. После 6 курсов химиотерапии в комбинации с алектинибом достигнута ремиссия заболевания по данным МРТ и ПЭТ/КТ с метионином. После достижения ремиссии была продолжена поддерживающая терапия алектинибом. Срок наблюдения за пациентом составляет 13 месяцев.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует эффективность сочетанного воздействия высокодозной ХТ с интеграцией ингибиторов АЛК 2-го поколения у больных с АККЛ АЛК+ с поражением ЦНС. Однако для стандартизации подходов необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение продолжительности поддерживающей терапии и оценку эффективности АЛК-ингибиторов в монотерапии.

Кучма Г.Б.[1], Якубова У.А.[1], Козлова Л.К.[1], Никулина Е.Ю.[2], Башкатова Т.А.[2]

РЕГИСТР БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ – ИТОГИ ДВАДЦАТИЛЕТНЕЙ РАБОТЫ

[1]ФГБОУ ВО «ОрГМУ» Минздрава России; [2]ГАУЗ «ООКБ им. В.И. Войнова»

Введение. Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) значительно повысило выживаемость и улучшило качество жизни пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Оценка реальной клинической практики с помощью персонифицированных регистров (ПР) позволяет объективно оценить результаты терапии на региональном уровне.

Цель работы. Проанализировать отдаленные результаты и эффективность терапии у пациентов с ХМЛ на основе данных ПР.

Материалы и методы. Проведен анализ данных ПР за 2005–2025 гг. пациентов с ХМЛ, проживающих в Оренбургской области. Критерием включения пациента в ПР была верификация диагноза (Ph+ хромосома и/или транскрипт BCR::ABL) и подписанное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. К сентябрю 2025 г. в ПР зарегистрировано 335 пациентов с ХМЛ, из них живы 202 (60,3%), нет данных о статусе у 15 (4,5%), умерло 118 (35,2%). Ежегодный прирост пациентов в среднем составлял 14 (диапазон 7–26) человек. Число умерших в среднем — 5 (диапазон 1–15) пациентов в год. Максимальное число смертельных случаев — 15 было зарегистрировано в 2005 г. (до начала терапии ИТК), минимальное — по одному пациенту в 2012–2014 гг. Анализ летальных случаев за 20 лет (n = 118) показал, что основной причиной смерти была прогрессия ХМЛ в 76,3% (n = 90) случаев. Причем в период с 2005 по 2014 г. этот показатель достигал 94,9% (56 из 59 умерших), а в период с 2015 по 2025 г. смертность от прогрессии ХМЛ была достоверно ниже — 57,6% (34 из 59 умерших); $p < 0,001$. В 23,7% (n = 28) случаев основной причиной смерти были сопутствующие заболевания: патология сердечно-сосудистой системы (9,3%), метахронные злокачественные новообразования (6,8%), патология дыхательной системы (3,4%), травмы, отравления и другие последствия внешних факторов (2,5%), инфекционные заболевания (1,7%). Дополнительно проанализирована когорта из 202 живых пациентов: соотношение мужчин и женщин 1:1,3, возраст от 15 до 86 лет с медианой 58,6 [47; 68] года. Длительность заболевания варьировала от 1 месяца до 23 лет, с медианой 7 [3;11] лет. На момент верификации заболевания хроническая фаза была у 94% пациентов, фаза акселерации — у 6%. По шкале Sokal только 60 (31%) пациентов относились к группе низкого риска. В качестве 1-й линии терапии все пациенты получали иматиниб. На момент анализа 161 (79,7%) пациент продолжал терапию иматинибом, остальные — ИТК 2-й и 3-й линий: нилотиниб — 14 (6,9%), дазатиниб — 15 (7,4%), бозутиниб — 8 (4%), асциминиб — 1 (0,5%). Опция «стоп-терапия» — 3 (1,5%) пациента. Оценка молекулярного ответа проведена у 182 (90%) пациентов. Оптимальный ответ (ОО) достигнут у 140 (76,9%) пациентов, в том числе большой молекулярный — у 38 (27,1%), глубокий молекулярный — у 102 (72,9%). Предупреждение или неудача терапии были зарегистрированы у 42 (23,1%) пациентов.

Заключение. ПР является инструментом для оценки эффективности терапии, анализа структуры смертности и оптимизации лекарственного обеспечения. Полученные данные свидетельствуют об эффективности ИТК ввиду высокой частоты ОО — 76,9% и снижении смертности от прогрессии ХМЛ. Высокая частота коморбидной патологии требует усиления междисциплинарного взаимодействия для своевременной диагностики и лечения.

Лаберко А.Л., Кузнецов Ю.Н., Слесарчук О.А., Быкова Т.А., Осипова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ИММУНИТЕТА – ОПЫТ НИИ ДОГИТ ИМ. Р.М. ГОРБАЧЕВОЙ

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

Введение. Врожденные дефекты иммунитета (ВДИ) — заболевания с генетически обусловленным нарушением работы иммунной системы. Проявления ВДИ крайне разнообразны, и при ряде форм пациенты имеют тяжелые, плохо контролируемые или жизнеугрожающие гематологические осложнения, которые определяют необходимость проведения аллогенной ТГСК. Исследования показывают более высокие риски смерти более старших пациентов с ВДИ после ТГСК в сравнении с младшими пациентами.

Цель работы. Оценить результаты ТГСК у пациентов с ВДИ старше 12 лет в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Материалы и методы. С 2018 по 2025 год проведено 19 аллогенных ТГСК пациентам с ВДИ старше 12 лет. У всех, кроме одного, диагноз ВДИ подтвержден молекулярно-генетически: дефект GATA2— у 6, хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) — у 3, семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (СГЛГ) — у 2 (родные сестры), дефект SAMD9 — у 1, синдром Ниймеген (СН) — у 1, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (Х-ЛПС) 2-го типа — у 1, 3-го типа — у 1, тяжелая врожденная нейтропения — у 1, дефицит ADA2 — у 1, синдром Н — у 1. Показаниями к ТГСК у 6 был миелодиспластический синдром (МДС) (5 GATA2, 1 ТВН), у 3 с ХГБ — тяжелые инфекции, у 3 — ГЛГ (2 СГЛГ и 1 Х-ЛПС2), у 2 — лимфома и ГЛГ (синдром Н, ПИД неуточненный), у 1 — лимфома и рефрактерный синдром Фишера — Эванса, у 1 — острый миелоидный лейкоз, у 1 — парциальная красноклеточная аплазия (ADA2), у 1 — апластическая анемия (SAMD9), ЭБВ-ЛПС (СН). Медиана возраста постановки диагноза ВДИ составила 15,2 года (3,2–28,6), возраста ТГСК — 17,5 года (12,8–29,4).

Результаты и обсуждение. Характеристики ТГСК представлены в таблице. У 9 пациентов (все до 18 лет) использованы треосульфан, у 10 пациентов — бусульфан 8–12 мг/кг содержащие режимы подготовки.

У 18 проводилась профилактика РТПХ посттрансплантационным циклофосфамидом. У 12 пациентов применялся неродственный, у 4 — совместимый родственный и у 3 — гаплоидентичный донор. Источником трансплантата у 12 был костный мозг и у 7 — периферические стволовые клетки. Приживление трансплантата достигнуто у 16 (84%) пациентов. Первичное неприживление отмечалось при ТВН и МДС, Х-ЛПС2 и ГЛГ и дефектом GATA2 и МДС, у всех проведена повторная ТГСК от гаплоидентичного донора. Два пациента (Х-ЛПС2 19 лет и ТВН 21 года) умерли на 12-й и 23-й день после повторной ТГСК. Причиной смерти у обоих было развитие сепсиса вследствие инфекций, развившихся на фоне аплазии кроветворения. Общая выживаемость пациентов составила 89% (95% ДИ 75–100%). Медиана наблюдения после ТГСК — 2,6 года (0,2–7,2). У всех пациентов отмечались инфекционные осложнения ТГСК, ни у кого не было тяжелой органной токсичности, острой РТПХ 4-й стадии или тяжелой хронической РТПХ. На момент последнего наблюдения у 16 пациентов отмечается удовлетворительная функция трансплантата, отсутствие, инфекций и иммунных осложнений. У 1 пациента с СН на протяжении 3 лет после ТГСК отмечается лимфопения, нарушения ответа на вакцинацию и частые инфекции.

Заключение. Наш опыт показывает, что аллогенная ТГСК может рассматриваться в качестве терапии для пациентов с тяжелыми гематологическими и инфекционными осложнениями в рамках ВДИ, несмотря на возраст старше 12 и даже 18 лет.

Таблица. Характеристики ТГСК

Пациент №	Диагноз	Возраст ТГСК	Кондиционирование	Тимоглобулин	Профилактика РТПХ	Донор	Тип трансплантата
1	GATA2	13,75	Flu/Bu12		PtCy	MRD	КМ
2	Синдром Н (SLC29A3)	16,36	Flu/Treo/TT	Да	PtCy/Ruxo/Sir	Haplo	КМ
3	ХГБ	12,82	Flu/Bu12	Да	PtCy/Ruxo	MRD	КМ
4	GATA2	29,43	Flu/Bu8		PtCy/Tx/MMF	MRD	КМ
5	ХГБ	20,65	Flu/Bu12		PtCy/Tx/MMF	MUD	ПСКК
6	GATA2	14,46	Flu/Treo/TT		PtCy/Siro	MUD	КМ
7	Ниймеген	15,06	Flu/Treo21	Да	PtCy/Siro	MUD	КМ
8	ХГБ	17,98	Flu/Treo/TT	Да	PtCy/Ruxo	MUD	ПСКК
9	GATA2	17,21	Flu/Treo/TT		PtCy/Siro/MMF	Haplo	КМ
10	GATA2	18,21	Flu/Bu8		PtCy/Tx/MMF	MUD	ПСКК
11	XLP 2 типа	18,67	IVBu/Flu		PtCy/Tx/Ruxo	Haplo	КМ
12	SAMD9	17,71	Flu/Treo/Mel140	Да	CsA/MMF	MRD	КМ
13	СГЛГ	15,30	Flu/Treo/TT		PtCy/Ruxo	MUD	КМ
14	СГЛГ	25,20	Flu/Bu8/TT		PtCy/Ruxo	MMUD	ПСКК
15	АДА2	17,35	Flu/Treo/TT	Да	PtCy/Ruxo	MMUD	ПСКК
16	ТВН	21,17	Flu/Bu10		PtCy/Ruxo	MMUD	ПСКК
17	ПИД неуточненный	15,87	Bu12/Flu		PtCy/Tacro/MMF	MMUD	ПСКК
18	GATA2	19,09	Flu/Bu10		PtCy/Tx/MMF	MMUD	КМ
19	XLP 3 тип	15,13	Flu/Treo/TT	да	PtCy/Ruxo	MMUD	КМ

Лазарева О.В.[1], Малолеткина Е.С.[1], Цыба Н.Н.[1], Гжибовская Е.Г.[1], Джулакян У.Л.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» КАК ВАЖНЕЙШИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЕЕ ДОСТУПНОСТИ

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

Введение. В основе любой эффективной системы здравоохранения лежит подход по обеспечению доступной и качественной медицинской помощи (МП), а также качество жизни граждан, где уровень развития кадрового потенциала играет ключевую роль. В РФ сохраняются заметные различия между ее субъектами в возможностях получения качественной МП проживающими на их территории гражданами.

Цель работы. Оценить доступность СМП по профилю «гематология» с позиций обеспеченности регионов врачами-гематологами.

Материалы и методы. Проанализированы статистические формы (ФФСН № 30) 89 субъектов РФ, экспертные оценки выездных мероприятий НМИЦ гематологии — куратора гематологической службы с помощью пакета Excel-2007 за 2023–2024 гг.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период суммарное число гематологов («взрослых» и «детских») в РФ увеличилось на 126 чел. — с 1 658 до 1 784 (+7,6%). Показатель обеспеченности врачами составил 0,122 на 10 тыс. населения. Наибольший абсолютный прирост числа гематологов в 2024 г. продемонстрировали г.ф.з. Москва и Санкт-Петербург (+60 и +15 врачей соответственно). В 16 регионах в 2024 г. число гематологов на основных должностях сократилось на 18 человек. Наименее обеспеченными врачами (0,018–0,037 на 10 тыс. населения) к концу 2024 г. оставались 7 регионов. В 4-х регионах в 2024 г. гематологи отсутствовали. При этом количество штатных должностей гематологов в РФ в 2024 г. увеличилось на 2,56% (57 штатных ед.). Укомплектованность штатных должностей гематологов в 2024 г. увеличилась на 4,9%, с 87,20 до 91,47% по сравнению с показателем 2023 г. На этапе стационарной помощи число гематологов увеличилось на 96 чел. (8,4%), как и показатель обеспеченности (+ 5,13%, с 0,078 до 0,082 на 10 тыс. населения). В 3 регионах, несмотря на наличие гематологических коек круглосуточного стационара для взрослых, в 2019–2024 гг. гематологи (физические лица) на основных должностях в стационарном звене отсутствовали. Наименьшая обеспеченность гематологами стационарного этапа на конец 2024 г. — 0,01–0,032 на 10 тыс. населения отмечена в 11 регионах. Число гематологов амбулаторного этапа (амб. этапа) в 2024 г. по сравнению с 2023 г. увеличилось на 47 чел. В 7 регионах в 2024 г., как и в 2023 г., на амб. этапе отсутствовали гематологи на основной ставке. В то же время, согласно ФФСН № 30, количество штатных должностей гематологов амб. этапа в период 2023–2024 гг. в РФ увеличилось на 16 штатных единиц (+5,0%) — с 679,75 до 714,00, а обеспеченность населения штатными должностями увеличилась с 0,928 до 0,944 штатной должности на 200 тыс. населения (+1,7%). В 65 субъектах РФ обеспеченность населения штатными должностями гематологов амб. этапа меньше рекомендуемого показателя.

Заключение. Приведенные данные свидетельствуют о неравномерной доступности МП по гематологии и необходимости дальнейшего совершенствования образовательной стратегии в области гематологии, повышения мотивации и вовлеченности главных внештатных специалистов, главных врачей медицинских организаций, органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья и вузов субъектов РФ в формировании долгосрочного плана по подготовке кадров по профилю «гематология».

Лазарева О.В.[1], Малолеткина Е.С.[1], Гжибовская Е.Г.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ, СООТВЕТСТВУЮЩИХ КОДАМ D45–D47 МКБ-10, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Введение. Для обеспечения полноты регистрации и учета злокачественных новообразований (ЗНО), куда в соответствии с современными классификациями (МКБ-О3, ВОЗ-2022) к опухолевым заболеваниям системы крови (оЗСК) относятся все нозологии, входящие в группу D45–D47 МКБ-10, начиная с 2022 г. в форму федерального статистического наблюдения (ФФСН) №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» в табл. 2100 «Сведения о движении контингента пациентов со злокачественными и другими новообразованиями» введен учет оЗСК с кодами D45–D47 МКБ-10.

Цель работы. Охарактеризовать динамику регистрации заболеваний D45–D47 МКБ-10 по данным ФФСН № 7 за 2022–2024 гг.

Материалы и методы. Проанализирована информация ФФСН № 7 по РФ за период 2022–2024 гг. в части оЗСК D45–D47 МКБ-10 с помощью пакета Excel-2007.

Результаты и обсуждение. За анализируемый 3-летний период отмечается увеличение доли оЗСК (C81–C96 + D45–D47 МКБ-10) в структуре ЗНО, составив 5,9–6,1–6,2%. В структуре оЗСК нозологии D45–D47 составили 6,5–8,1–8,8% соответственно. Отмечается рост абсолютного показателя всего зарегистрированных заболеваний с кодами D45–47 МКБ-10 на 50%. Наибольший темп прироста регистрации отмечен при полицитемии истинной (D45) —+60,2%, при миелодиспластических синдромах (D46) — +12,2%, при других новообразованиях неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) — +54,8%. Число пациентов с впервые в жизни диагностированными и взятыми на диспансерный учет заболеваниями системы крови с кодами D45–D47 ежегодно увеличивается с 4179 до 4782 (+14,4%). «Грубый» показатель заболеваемости, впервые выявленной, в 2024 г., составил: D45 — 0,9 на 100 тыс. населения (+20% за анализируемый период), D46 — 0,55 (–5,1%), D47 — 1,82 (+18,2%). Отмечается отрицательная динамика числа пациентов, снятых с диспансерного наблюдения в связи со смертью: D45 — +11%, D46 — +59,3%, D47 — +19,4%. Динамика показателя одногодичной летальности (2024 г. к 2023 г.): D45 — +25,0%, D46 — +51,1%, D47 — без изменений. Показатель 5-летней выживаемости: D45 — снижение на 6,8%, D46 — рост на 7,2%, D47 — рост на 15,7%. Вместе с тем отмечаются регионы со снижением темпов регистрации заболеваемости по этим нозологическим формам.

Заключение. Совершенствование ФФСН № 7 позволило впервые получить данные основных эпидемиологических показателей оЗСК D45–D47 МКБ-10, обнадеживая высокой вероятностью получения в перспективе достоверной информации об этих заболеваниях в РФ, что позволит определить потенциальные точки экономических вмешательств, сформировать модели совершенствования системы бюджетного планирования в здравоохранении. Вместе с тем имеются организационные сложности регистрации D45–D47: вопросы диагностики и корректного кодирования, взаимодействия с территориальными сегментами ракового регистра, совершенствование методологии сбора информации (гармонизация всех статистических учетных форм), актуализация приказа Минздрава России от 19.04.1999 №135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» в части включения кодов D45–D47 МКБ-10 в Приложение 1.

Лапина Е.С., Комарцева Е.Ю., Каплина А.А., Милованова О.В., Смирнова А.С., Козырева В.А., Переудина И.А., Ефимова С.В., Широкова З.А., Переймак Г.А.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВОМ Ph-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ *T315I* И ОТЯГОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ В ВИДЕ МЕТАХРОННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»

Введение. Лечение рецидива острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) на сегодняшний день остается неразрешенной проблемой, расценивается как инкурабельное состояние.

Цель работы. На примере клинического наблюдения продемонстрировать возможности терапии рецидивирующего Ph-позитивного ОЛЛ у пациента с метахронными опухолями.

Материалы и методы. Пациент Ф., 1962 года рождения, первые обратился к гематологу в начале 2024 года по поводу лейкоцитоза, на основании гистологического исследования костного мозга, молекулярно-генетического анализа был верифицирован первичный миелофиброз, JAK2-позитивный, назначен гидроксикарбамид, диспансерное наблюдение гематолога. Из анамнеза известно, что у пациента в 2013 году верифицирован рак грудной железы, проведено оперативное лечение, химио-, лучевая и гормональная терапия, в 2018 году развитие рецидива, оперативное лечение, терапия тамоксифеном. В августе 2024 года в гемограмме бластоз, было выполнено исследование костного мозга, показавшее наличие бластной метаплазии (80,2%). По результатам дообследования установлен диагноз хронический миелолейкоз, бластный криз по типу В-клеточного ОЛЛ. Начато лечение по протоколу Ph+ОЛЛ-2012, ремиссия достигнута на 70-й день. В декабре 2024 года пациенту выполнено дренирование хронических субдуральных гематом с двух сторон, на период пребывания в нейрохирургическом отделении полихимиотерапия приостановлена, за исключением приема иматиниба. После заживления раны продолжена терапия по протоколу. В мае 2025 года в гемограмме вновь бластоз, диагностирован рецидив, морфологический вариант прежний. Проведено исследование мутационного статуса BCR::ABL, показавшее наличие мутации 757T>C Tyr253His, при этом экспрессия JAK2 не определялась. Произведена смена терапии: дазатиниб в монорежиме, на фоне указанного лечения достигнута ремиссия (бласты в костном мозге 0,2%). В августе 2025 г. нарастание лейкоцитоза и бластоза в гемограмме. Диагностирован рецидив, произведена смена терапии на нилотиниб с временным положительным эффектом в виде снижение лейкоцитоза, бластемии. У пациента выявлена мутация 944C>TThr315Ile, принято решение о терапии асциминибом, до получения препарата пациенту проведен 1 курс терапии по схеме COMP с нормализации показателей периферической крови. Далее начата терапия асциминибом 400 мг в сутки, однако в течение месяца отмечен значимый рост уровня лейкоцитов, бластов периферической крови, в связи с чем терапия отменена. В качестве дальнейшей тактики выбрана ротирующая схема COMD/COAD в комбинации с иматинибом и приемом 6-меркаптопурина в межкурсовой период. Ремиссия у пациента не достигнута, однако терапия продолжается с удовлетворительной переносимостью и качеством жизни.

Результаты и обсуждение. У пациента имеет место наличие трех опухолевых заболеваний, два из которых из гемопоэтической ткани. В-ОЛЛ характеризуется рефрактерным течением, непрерывной клональной эволюцией, резистентностью к четырем ИТК.

Заключение. Клиницисту следует помнить о возможности развития нескольких неоплазий, в том числе из гемопоэтической ткани, у одного пациента, что свидетельствует о важности диспансерного наблюдения.

Ласточкина Д.В.[1], Виноградов А.В.[2], Константинова Т.С.[2], Сазонов С.В.[3]

ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЭТАПЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»; [2]ГАУЗ СО «СОКБ № 1»; [3]ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России

Введение. Молекулярно-генетическое обследование пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является одним из ключевых моментов при диагностике, выбора тактики ведения и терапии. Интеграция современных генетических технологий в клиническую практику обеспечивает точную верификацию диагноза с определением прогноза и персонализацию лечения. Расширение доступности генетических исследований является неотъемлемой частью повышения качества и эффективности гематологической помощи.

Цель работы. Оценить структуру проводимых генетических исследований пациентам с ОМЛ и мероприятия по их маршрутизации в Свердловской области.

Материалы и методы. Проанализированы отчетные документы по выполненным молекулярно-генетическим исследованиям в период с января по сентябрь 2025 года. Лабораторные тесты проводились в двух медицинских учреждениях Свердловской области: Свердловская областная клиническая больница № 1 и Областная

детская клиническая больница. Для анализа маршрутизации пациентов, направляемых на генодиагностику, проанализированы нормативные документы Минздрава Свердловской области.

Результаты и обсуждение. В 2025 году у пациентов с диагнозом ОМЛ в рамках реализации Территориальной программы обязательного медицинского страхования выполнено 661 генетическое исследование. Наиболее часто выполнялся анализ для детекции мутаций в гене *PML-RARA* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) — 134 теста, что составило 20,3% от общего объема. Высокая частота этих исследований обусловлена их повторением в динамике при мониторинге минимальной остаточной болезни (МОБ) у больных острым промиелоцитарным лейкозом. С целью детекции инсерций в гене *NPM1* выполнено 108 исследований (16,3%). ПЦР-анализ мутаций гена *FLT3*, представленных внутренними тандемными дупликациями и мутациями *FLT3-TKD*, проведен в 97 (14,5%) и 89 (13,5%) наблюдений соответственно, что объясняется высокой частотой их выявления при ОМЛ. По 83 (12,5%) исследования проведено для детекции перестроек в генах *RUNX1–RUNX1T1* и *CBFB-MYH11*, ассоциированных с благоприятным прогнозом ОМЛ. Помимо этого, выполнялись исследования мутаций в таких генах, как *ASXL1, c-KIT, IDH1, IDH2, KRAS, NRAS, SRSF2, TET2, TP53*, а также определение хромосомных аберраций методом FISH. В соответствии с приказами Минздрава Свердловской области обеспечивается маршрутизация пациентов для проведения диагностики и лечения. В отношении молекулярно-генетического обследования определены перечни услуг для применения генодиагностических методов при ОМЛ как на этапе постановки диагноза, так и при мониторинге МОБ. Выполнение молекулярно-генетических исследований проводится в медицинских организациях 3-го уровня, обладающих необходимой технической и кадровой оснащенностью. Однако материал для анализа может направляться из медицинских организаций 1–2-го уровня, что обеспечивает их участие в установленной маршрутизации.

Заключение. Оптимизация региональной системы генетического тестирования в Свердловской области позволяет обеспечить ее доступность и стандартизацию на всех этапах оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гематология», включая этапы диагностики и мониторинга эффективности лечения ОМЛ.

Латышев В.Д.[1,2], Сысоева Е.П.[1], Ковригина А.М.[1], Кохно А.В.[1,2], Щепина К.М.[1], Лукина Е.А.[1]

ТЕРАПИЯ ТРАМЕТИНИБОМ ПРИ БОЛЕЗНИ РОЗАИ – ДОРФМАНА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОМОНОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Болезнь Розаи — Дорфмана (RDD) — редкая форма нелангергансоклеточного гистиоцитоза с гетерогенными проявлениями, наиболее частым из которых является поражение лимфоузлов. Хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) — заболевание из группы МДС/МПЗ, характеризующееся стойким моноцитозом и миелодисплазией, с предрасположенностью к трансформации в ОМЛ. Оба заболевания могут возникать в результате появления драйверных мутаций, вызывающих дизрегуляцию MAPK/ERK-сигнального пути.

Цель работы. Представить редкий клинический случай сочетанной неоплазии — RDD и CMML.

Материалы и методы. Описан клинический случай сочетанной неоплазии — RDD и CMML у пациента 54 лет.

Результаты и обсуждение. Пациент 1966 г. р. С февраля 2024 г. отметил появление папулезных высыпаний в аксиллярной области. Проведена биопсия кожи — установлен диагноз RDD. В 2025 г. по данным КТ впервые выявлено очаговое поражение плевры, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия (ЛАП) внутригрудных л/у. В апреле 2025 г. госпитализирован в НМИЦ гематологии. При поступлении в клинической картине: В-симптомы, генерализованная периферическая и висцеральная ЛАП, гепатоспленомегалия. В анализах обращал на себя внимание стойкий моноцитоз 1,7×10^9/л (33%), анемия хронических заболеваний на фоне выраженного острофазного ответа (СРБ >90 нг/мл; фибриноген >6,0 г/л). Выполнена биопсия шейного лимфоузла, костного мозга, кожи. По результатам морфоиммуногистохимических исследований в биоптате лимфоузла и кожи картина соответствовала RDD. В трепанобиоптате костного мозга выявлено увеличение количества CD14$^+$ моноцитоидных форм в сочетании с признаками дисмегакариоцитопоэза, что соответствовало картине CMML В миелограмме определялись признаки дисгранулоцитопоэза в 10–29% клеток при нормальном количестве бластов (1,6%). Цитогенетических аберраций выявлено не было. Учитывая частую ассоциацию как RDD, так и CMML с мутациями в генах *NRAS/KRAS*, мы предположили общую патогенетическую основу заболеваний в виде дизрегуляции MAPK/ERK-сигнального пути в общей клетке-предшественнице. По результатам молекулярно-генетического исследования материала костного мозга и биоптата лимфоузла в обоих образцах выявлена мутация *KRAS* G13C с частотой мутантного аллеля 26 и 48% соответственно. Пациенту была начата терапия ингибитором MEK-киназ — траметинибом в дозе 1 мг/сутки. На фоне лечения в течение 2 недель полностью регрессировали В-симптомы и цитопения. На сроке терапии 6 месяцев отмечена нормализация размеров селезенки, регресс лимфаденопатии. В гемограмме цитопения отсутствует, количество моноцитов уменьшилось до 0,9×10^9/л, С-реактивный белок в пределах референсных значений.

Заключение. Нами представлен случай редкого сочетания RDD и CMML у одного пациента. Наличие мутации *KRAS* в биоптатах костного мозга (с картиной CMML) и лимфоузла (с картиной RDD) подтверждает клональное родство этих заболеваний. Вероятно, общая клетка-предшественница CD14$^+$ моноцитов, несущая мутацию *KRAS*, может служить источником формирования двух популяций моноцитов, следствием чего является бифенотипический характер заболевания. Терапия траметинибом позволила достичь контроля сразу над обоими компонентами сочетанной патологии.

Латышев В.Д.[1,2], Пшеничникова О.С.[1], Никулина О.Ф.[1], Сурин В.Л.[1], Цветаева Н.В.[1], Герб М.В.[1], Наумова И.Н.[1], Павленко Д.В.[1], Лукина Е.А.[1]

ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

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

Введение. Врожденные гемолитические анемии (ВГА) — гетерогенная группа заболеваний, клиническое течение которых может варьировать от жизнеугрожающего, с манифестацией в раннем детском возрасте, до стертых форм, которые могут быть впервые диагностированы у взрослых больных. Несмотря на наличие лабораторных методов диагностики для некоторых форм ВГА (ЭМА-тест, осмотическая резистентность, определение активности ферментов и пр.), окончательная верификация диагноза возможна только на основании результатов молекулярно-генетического исследования. Полногеномное секвенирование (WGS) позволяет получить исчерпывающую генетическую информацию, в том числе в отношении генов, дефекты которых могут приводить к ВГА. Определение нозологической формы ВГА имеет большое значение для выбора тактики терапии.

Цель работы. Оценка эффективности WGS в диагностике врожденных гемолитических анемий у взрослых больных.

Материалы и методы. Для проведения WGS отобраны больные старше 18 лет с клинико-лабораторной картиной Кумбс-негативной гемолитической анемии, у которых также были исключены диагнозы пароксизмальной ночной гемоглобинурии, тромботической микроангиопатии и холодовой гемагглютининовой болезни. Полногеномное

секвенирование проводилось на базе ООО «Биотехнологический кампус» в рамках договора о научном сотрудничестве. Интерпретация данных проводилась сотрудниками лаборатории генной инженерии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Всего WGS выполнено 7 пациентам с подозрением на ВГА. Медиана возраста больных составила 30 лет (18–61). Все направленные на WGS больные имели комплекс лабораторных изменений, характерный для гемолиза: ретикулоцитоз с медианой 348×10^9/л; гипербилирубинемия с медианой 56 мкмоль/л. Медиана гемоглобина составила 108 г/л, при этом у двоих пациентов (№ 1 и 4) показатель гемоглобина оставался в пределах нормальных значений. У всех пациентов, за исключением одного (№ 6) — отмечалась спленомегалия. У 6/7 (85,7%) выявлены патогенные мутации (таблица), соответствующие фенотипическим проявлениям заболевания. У четверых больных диагностированы различные типы наследственного сфероцитоза (НС), еще у двух больных — эллиптоцитоз и дефицит глюкозо-6-фосфат изомеразы. У одной больной (№ 6) не удалось выявить патогенные мутации, характерные для ВГА. Ранее не описанные в базах данных патогенные варианты выявлены у троих пациентов. Двум пациентам (№ 1 и 4) с НС впоследствии выполнена спленэктомия сочетанная с холецистэктомией. У пациента № 2 по результатам WGS диагноз был изменен с «Кумбс-негативной аутоиммунной гемолитической анемии» на НС, в связи с чем ему также запланирована спленэктомии. У пациентки № 3, несмотря на верификацию НС, проведение спленэктомии было временно отложено в связи с беременностью.

Заключение. Полногеномное секвенирование является высокоэффективным методом диагностики врожденных гемолитических анемий, в том числе у взрослых больных. Ограничениями метода WGS являются его высокая стоимость и сложность в интерпретации результатов. Вместе с тем при правильной селекции больных с подозрением на ВГА метод WGS позволяет обнаружить патогенные варианты в большинстве случаев.

Таблица. Характеристика пациентов

№ пациента	Пол	Возраст	Ген	Мутация	Характер мутации	Заболевание	Впервые описанная мутация
1	М	35	*ANK*	c.3199T>C p.Ser1067Pro	Гетерозиготная	Сфероцитоз тип 1	Нет
2	М	27	*SLC4A1*	c.2416T>C p.Phe806Leu	Гетерозиготная	Сфероцитоз тип 4	Нет
3	Ж	18	*SPTB*	c.300+1G>A	Гетерозиготная	Сфероцитоз тип 2	Да
4	М	24	*ANK1*	c.4880del p.Asp1627ValfsTer63	Гетерозиготная	Сфероцитоз тип 1	Да
5	Ж	43	SPTA1	c.1240C>T p.Gln414Ter	Гетерозиготная	Эллиптоцитоз 2	Да
6	Ж	61	Мутаций не выявлено				
7	Ж	30	*GPI*	c.259G>T p.Gly87Cys + c.1028A>G p.Gln343Arg	Компаунд-гетерозигота	Дефицит глюкозо-6-фосфат изомеразы	Нет

Латышев В.Д.[1,2], Пономарев Р.В.[1,2], Цветаева Н.В.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Михайлова Е.А.[1], Киценко А.Е.[1], Яцык Г.А.[1], Лукина Е.А.[1]

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ НА ИНГИБИТОРЫ ПРОКСИМАЛЬНОГО КОМПЛЕМЕНТА

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

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, тромбозами и костномозговой недостаточностью. Метаболизм железа при ПНГ имеет особенности, что отличает это заболевание от других гемолитических анемий. Терапия С5-ингибиторами приводит к прекращению внутрисосудистого гемолиза (ВСГ) и гемосидеринурии, что смещает гомеостаз железа в сторону увеличения тканевых запасов этого элемента. Ингибиторы проксимального комплемента (ИПК) блокируют каскад активации комплемента на более высоком уровне, предотвращая образование C3b-компонента комплемента, что приводит к прекращению не только ВСГ, но и экстраваскулярного гемолиза в печени. Влияние ИПК на метаболизм железа у больных с ПНГ изучено недостаточно.

Цель работы. Изучить динамику сывороточных показателей обмена железа и МРТ печени и почек в режиме T2* у пациентов с ПНГ, получающих ИПК.

Материалы и методы. Включено 6 пациентов с ПНГ, которые были переключены на терапию иптакопаном или на комбинацию «экулизумаб + даникопан». Исследовали сывороточные показатели обмена железа и показатели LIC (liver iron concentration) и R2* почек в точках перед началом терапии ИПК и через 12 месяцев. В качестве основного статистического метода использовали *T*-критерий Стьюдента для связанных выборок.

Результаты и обсуждение. Перегрузка железом ткани печени на момент начала терапии ИПК зарегистрирована у 5/6 пациентов с медианой LIC = 9,83 мг/г (2,28–24,48). Гемотрансфузионную зависимость имели 4/6 пациентов. Хелаторная терапия после переключения на ИПК проводилась лишь у одного пациента с grade 4 перегрузкой железом печени. Четверо больных были переключены на иптакопан, еще двоим к терапии экулизумабом был добавлен даникопан. Подробная динамика показателей обмена железа представлена в таблице. После переключения на ИПК выявлено значимое увеличение концентрации трансферрина (p = 0,01; рис.) и тенденция к снижению показателей LIC (p = 0,08) и НТЖ (p = 0,07), что отражает снижение тканевых запасов железа в организме. Вместе с тем значимого снижения концентрации ферритина отмечено не было (p = 0,16). Так, у большинства пациентов значения ферритина уменьшились незначительно, а у одного больного увеличились, несмотря на снижение НТЖ и прирост трансферрина. Наши наблюдения соотносятся с ранее опубликованными данными о персистирующих высоких концентрациях ферритина на фоне терапии С3-ингибиторами. Для показателей ОЖСС и железа сыворотки значимой динамики выявлено не было (p > 0,1). Показатель R2* кортикального вещества почек, отражающий активность ВСГ, значимо не изменился (p = 0,33). Примечательно, что у двоих пациентов с исходным гемосидерозом почек, после переключения на ИПК было достигнуто существенное снижение показателя R2*, что отражает улучшение контроля над ВСГ.

Заключение. Переключение на ИПК способствовало снижению показателей LIC и НТЖ, а также повышению концентрации трансферрина у большинства больных, что отражает постепенный регресс гемохроматоза. Причина отсутствия значимого снижения концентрации ферритина требует дополнительного изучения на бóльших когортах

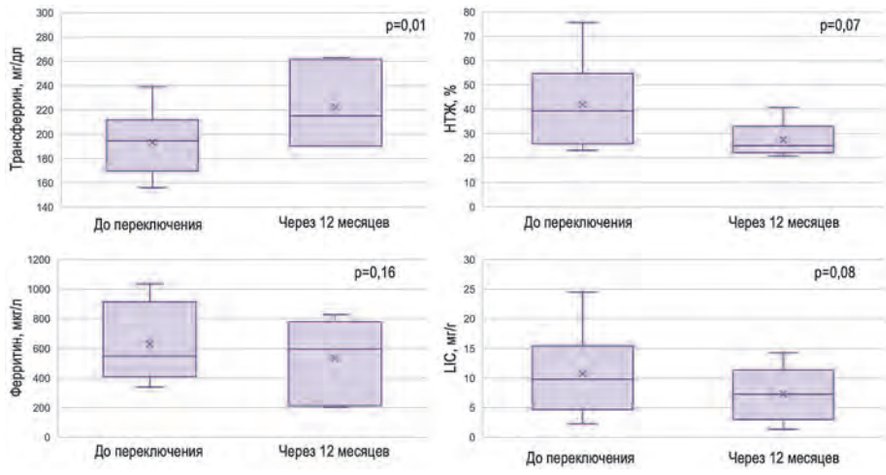


Рис. Сравнение основных сывороточных параметров обмена железа до переключения на ИПК и через 12 месяцев

Таблица. Динамика показателей обмена железа после переключения на ингибиторы проксимального комплемента

Пациент, препарат	Ферритин, мкг/л		LIC, мг/г		R2* почек, Hz		Трансферрин, мг/дл		ОЖСС, мкмоль/л		НТЖ, %	
	до переключения	через 12 месяцев	до переключения	через 12 месяцев	до переключения	через 12 месяцев	до переключения	через 12 месяцев	до переключения	через 12 месяцев	до переключения	**через 12 месяцев**
1, иптакопан	433,6	215,6	10,14	6,25	11,98	12,05	195	203	46,01	52	23,1	25,6
2, иптакопан	872,7	829,7	5,47	3,56	11,56	13,07	203	261	110	62,3	75,7	40,8
3, иптакопан	532	514,9	12,4	8,25	25,97	16,53	194	227	47,76	51,5	47,6	24,3
4, иптакопан	340	203,3	2,28	1,33	46,51	22,35	239	263	57	57,9	26,7	30,4
5, даникопан	1034,3	765,9	24,48	14,2	14,29	15,87	174	190	40,9	46,1	40,6	22,8
6, даникопан	564,4	675,9	9,52	10,34	13,33	15,87	156	190	37	46,4	37,8	20,7

Лаушкина В.О.[1], Беловержец Т.Н.[2], Гапоненко И.Н.[1], Сергеев В.С.[1], Попова М.О.[1], Шакирова А.И.[1], Лепик К.В.[1], Кулагин А.Д.[1]

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ПРОМОТОРА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕНТИВИРУСНОЙ ТРАНСДУКЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

[1]ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России; [2]Сибирское отделение РАН

Введение. Генная терапия (ГТ), основанная на трансплантации генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), является платформенной технологией для лечения наследственных заболеваний. Ключевым подходом является использование лентивирусных векторов для доставки здоровых генов в ГСК. Однако серьезной проблемой при разработке таких препаратов является низкая эффективность трансдукции (Cartier et al., 2003). Современные клинические протоколы компенсируют это увеличением множественности инфекции (MOI) до 25–100 единиц и проведением нескольких циклов трансдукции, что значительно увеличивает токсичность для ГСК (Naldini et al. 2013, Williams et al. 2024). Альтернативные методы повышения эффективности трансдукции включают использование усилителей, а также подбор подходящих регуляторных элементов в структуре вектора.

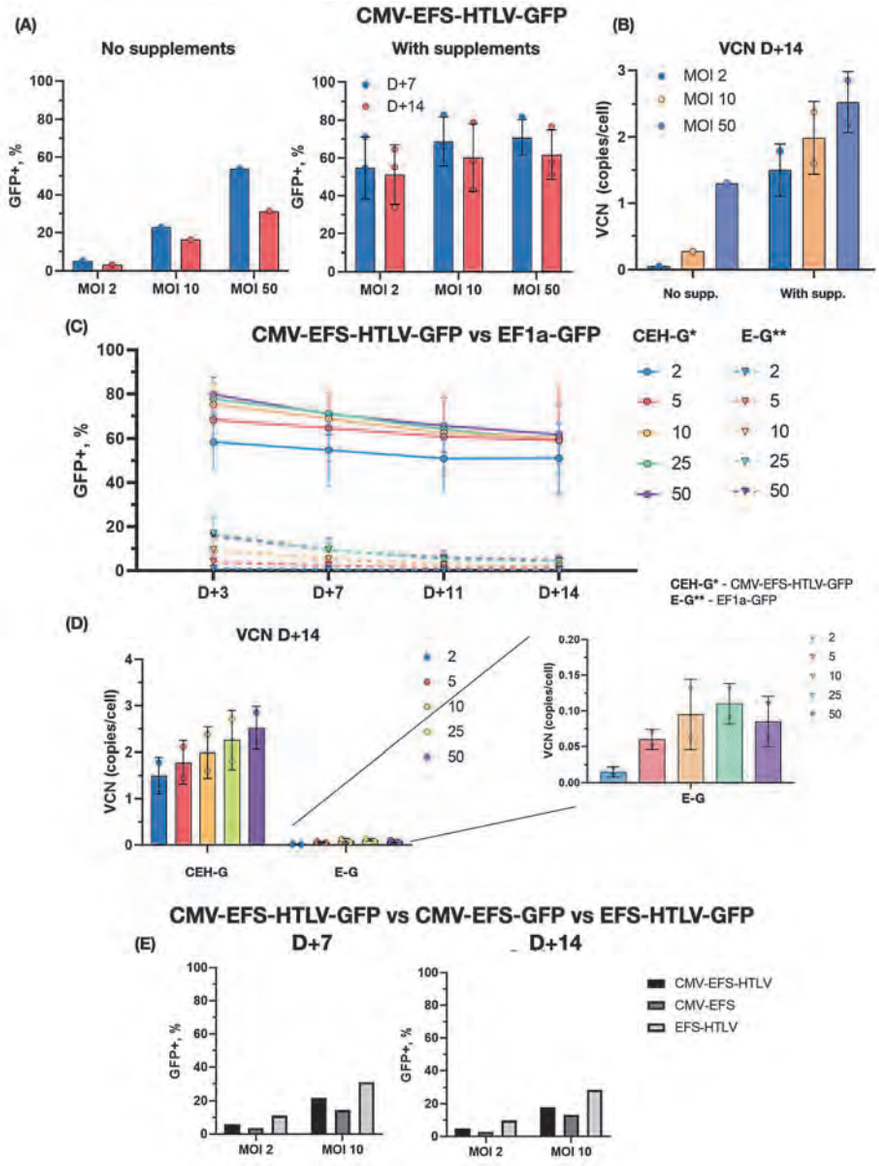


Рис. Результаты экспериментов. A, B. Эффективность трансдукции и VCN с использованием вируса CMV-EFS-HTLV-GFP с и без добавления усилителей. C, D. Результаты сравнения динамики трансдукции и VCN вирусов со структурами промоторов CMV-EFS-HTLV и EF1a. E. Сравнение влияния структур гибридных промоторов на эффективность трансдукции

Цель работы. Сравнение эффективности лентивирусной трансдукции ГСК с использованием вирусов, имеющих различную структуру промоторов.

Материалы и методы. ГСК здоровых доноров были выделены из мобилизованной периферической крови с использованием CD34 GMP MicroBeads (Miltenyi Biotec) и заморожены. Сборка лентивирусных частиц проводились с использованием HEK293T. Перед трансдукцией ГСК культивировали в течение 3 суток для выхода из заморозки в среде SFEM II (Stem Cell Tech.) с добавлением стандартных цитокинов. Трансдукцию проводили четырьмя GFP-экспрессирующими векторами: тремя с гибридными промоторами (CMV-EFS-HTLV, CMV-EFS, EFS-HTLV) и одним с промотором EF1a, при MOI 2, 5, 10, 25, 50. Процедуру выполняли как с использованием усилителей трансдукции (Novonectin (Amerigo Scientific), протамина сульфат, Synperonic F108 (Sigma)) и спинокуляции (600 *g*, 40 минут), так и без них. Далее на Д+1 клетки отмывали. На Д+7 и 14 отбирали образцы для оценки уровня GFP методом проточной цитометрии (ПЦ) и выделяли ДНК для определения числа копий вектора (VCN) методом цифровой ПЦР (ддПЦР).

Результаты и обсуждение. По результатам ПЦ чистота $CD34^+$ клеток после магнитной селекции составляла 94,42±3,16%. Была произведена отработка протокола трансдукции вирусом со структурой промотора CMV-EFS-HTLV с использованием добавок и без них. В результате усилители позволили увеличить эффективность трансдукции с 5,03% до 51,25 ± 15,81% (VCN 1,78 ± 1,22) на D+14 при MOI 2 (рис. A, B). Трансдукция вирусом EF1a-GFP показала значительно худший результат, так при MOI 2 эффективность трансдукции с добавлением усилителей составляла 0,16% на Д+14 (рис. C, D). Далее было произведено сравнение эффективности трансдукции вирусами с разными структурами гибридного промотора. В результате EFS-HTLV показал наибольшее значение GFP+ событий при MOI 2 на Д+14 — 9,68%, по сравнению с CMV-EFS-HTLV и CMV-EFS (4,78 и 2,95% соответственно) (рис. E).

Заключение. Был разработан протокол трансдукции ГСК. Структура промотора оказывает значимое влияние как на уровень экспрессии трансгена, так и на эффективность интеграции лентивирусного генома в ГСК при одинаковых условиях трансдукции. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, лежащих в основе этих различий, с целью оптимизации дизайна векторов для генной терапии на основе ГСК.

Левковский Н.В., Кожокарь П.В., Цветкова Л.А., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Быкова Т.А., Семенова Е.В., Моисеев И.С., Кулагин А.Д., Зубаровская Л.С.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ CNI-FREE ПОДХОДА ПРОФИЛАКТИКИ РТПХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ПРИМЕНЕНИЕМ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ

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

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается стандартом лечения рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Применение моноклональных антител (блинатумомаб (БЛН), инотузумаб озогамицин (ИО)) расширило возможности консолидирующей алло-ТГСК, однако ассоциировано с ростом частоты эндотелиальных осложнений. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) ингибиторами кальциневрина (ИКН) усугубляет эндотелиальную токсичность, особенно у интенсивно предлеченных пациентов и реципиентов повторной ТГСК.

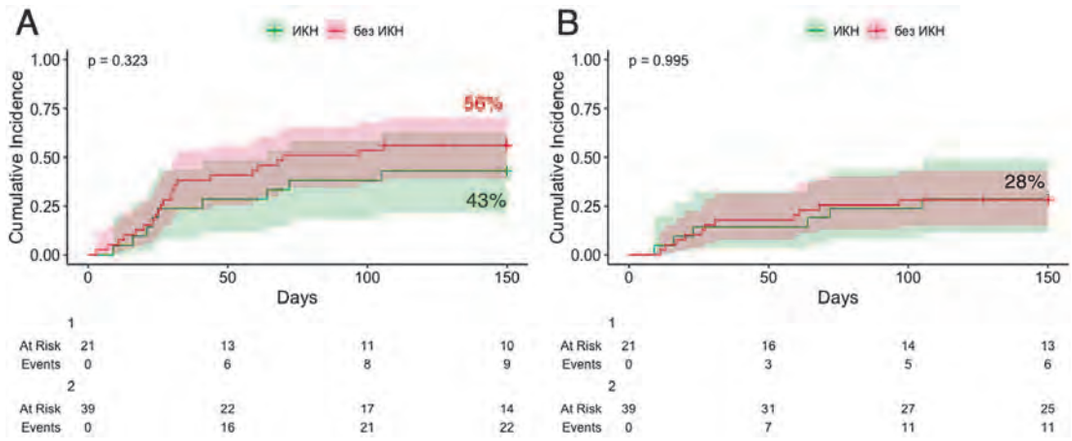


Рис. Кумулятивные риски развития острой РТПХ 2–4 ст. (A) и 3–4 ст. (B) в зависимости от режима профилактики РТПХ (ИКН — группа с ингибиторами кальциневрина; без ИКН — группа без ингибиторов кальциневрина)

Цель работы. Оценка эффективности альтернативных методов профилактики РТПХ, исключающих применение ИКН у детей-реципиентов алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, с предшествующей терапией моноклональными антителами для лечения ОЛЛ.

Материалы и методы. Выполнено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включавшее 74 пациентов младше 18 лет с ОЛЛ, которым была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с предшествующей терапией ИО и/или БЛН. Были выделены две группы на основании использования или отсутствия ИКН в составе профилактики РТПХ (табл.). У всех пациентов в состав профилактики РТПХ входил посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦ) на Д+3, Д+4. Ингибиторы m-TOR в монорежиме использовались у 39 пациентов (80%) из группы без ИКН, третьим агентом был руксолитиниб у 9 пациентов (18%), микофенолата мофетил — у одного (2%). В группе ИКН комбинация такролимуса и m-TOR ингибиторов была применена у 24 пациентов (96%), такролимус в монорежиме — у одного (4%).

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения составила 334 дня (7–2092). Частота развития острой РТПХ составила 62% в группе с ИКН и 69% в группе без ИКН (p = 0,8). Не было обнаружено различий в рисках развития острой РТПХ 2–4-й степени (43 и 56%, p = 0,3), 3–4-й степени (29 и 28%, p = 1,0) (рис.). Не выявлено значимых отличий в частоте острой РТПХ и тяжести вовлечения кожи (p = 0,77), ЖКТ (p = 0,45), печени (p = 1,0). Частота приживления трансплантата составила 84% в группе с ИКН и 80% в группе без ИКН (p = 0,83) с медианой времени приживления 21 день в обеих группах. Частота развития ВОБ/ТМА в группе с ИКН составила 32%, в группе без ИКН — 14% (p = 0,07). Однолетняя общая выживаемость (ОВ) в двух группах составила 59 и 53% соответственно (p = 0,8). Достоверных различий не было выявлено в кумулятивных рисках развития рецидива через 1 год после ТГСК, которые составили 40% в группе с ИКН и 55% в группе без ИКН (p = 0,23). Однолетняя безрецидивная летальность составила 12% в обеих группах (p = 0,9). Выявлена тенденция к более высоким рискам развития хронической РТПХ в группе без ИКН (39% против 14%, p = 0,052), при этом 11 из 15 случаев осложнения (73%) зафиксированы у пациентов с использованием ингибиторов m-TOR в монорежиме.

Заключение. Режимы профилактики без ИКН демонстрируют схожие показатели выживаемости и эффективности в контроле над острой РТПХ в сравнении с группой ИКН. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление факторов риска хронической РТПХ и подходов к их снижению у данной группы пациентов.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Характеристики	ИКН	Без ИКН	p-value
	N = 25	N = 49	
Возраст, лет, медиана	7,7 (4,0)	8,8 (4,0)	0,254
Пол			
Женский	7 (28%)	17 (35%)	0,750
Мужской	18 (72%)	32 (65%)	
Номер ТГСК			
Первая	21 (84%)	37 (76%)	0,589
Вторая	4 (16%)	12 (24%)	
Источник ГСК			
Костный мозг	20 (80%)	37 (76%)	0,887
ПСКК	5 (20%)	12 (24%)	
Режим кондиционирования			
MAC	15 (60%)	10 (20%)	
RIC	10 (40%)	39 (80%)	
Статус заболевания на момент ТГСК			
Вне ремиссии	7 (28%)	18 (37%)	0,623
Ремиссия	18 (72%)	31 (63%)	
МОБ			
Отриц.	12 (48%)	25 (51%)	1,000
Положит.	13 (52%)	24 (49%)	
Терапия перед ТГСК			
БЛН	16 (64%)	19 (39%)	0,118
БЛН + ИО	3 (12%)	5 (12%)	
ИО	6 (24%)	24 (49%)	

Лемешко Ю.И.[1], Сущевский А.Б.[2], Зубрей М.В.[2], Троцкая О.И.[1]

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНОПРОФИЛАКТИКИ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННОГО ТРОМБОЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

[1]УО «Белорусский государственный медицинский университет»; [2]УЗ «5-я городская больница» г. Минска

Введение. С целью профилактики катетер-ассоциированного тромбоза у новорожденных детей с патологией перинатального периода применяется гепарин. Антикоагулянтное и антиагрегантное действие гепарина может искажать показатели коагулограммы

и тромбоэластографического теста с каолином, что требует интегрированного диагностического подхода к оценке гемостаза.

Цель работы. Установить влияния гепарина, используемого для профилактики катетер-ассоциированного тромбоза, на показатели гемостаза у новорожденных.

Материалы и методы. В исследование включены 65 новорожденных ребенка с патологией перинатального периода без клинических проявлений геморрагического синдрома. Изучены показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), показатель, стандартизирующий АЧТВ (R), международное нормализованное отношение (МНО), концентрация фибриногена) и тромбоэластограммы (время реакции (R, мин), время образования сгустка (K, мин), скорость образования сгустка (Angel, градус), максимальная амплитуда (MA, мм), коагуляционный индекс (CI), динамический индекс тромбоцитов (TPI). Гематологические исследования выполнены на автоматическом анализаторе коагуляции Sysmex CS-2400i и тромбоэластографе IMPROCLOT T 400. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Основную группу составили 23 новорожденных, получавших гепаринопрофилактику, контрольную группу — 42 ребенка без гепаринопрофилактики. Сравнительный анализ показателей коагулограммы и тромбоэластографического теста с каолином выявил статистически значимые различия в пользу гипокоагуляции для детей основной группы: АЧТВ у детей основной группы — 58,6 (36,8; 137,1)с, у детей контрольной группы — 38,6 (23; 66,6)с ($p < 0,0001$); R 2,1 (1,2; 4,9) и 1,3 (0,8; 2,6) ($p < 0,0001$); МНО 1,6 (1,2; 3) и 1,2 (1,9; 1,7) ($p < 0,0001$); концентрация фибриногена 1,4 (0,4; 2,7)г/л и 2,61 (1,2; 4,1)г/л ($p < 0,0001$); R 384 (156; 5400)с и 327 (126; 528) с ($p = 0,001$); К 1,9 (0; 12,3)мин 1,65 (1,1; 3,3)мин ($p = 0,002$); Angel 66,3 (0; 74,3)° и 68,5 (57,1; 75,1)° ($p = 0,001$); MA 57,3 (0; 64,9)мм и 63,0 (46,0; 65,8)мм ($p = 0,0003$); CI -0,2 (–28,7; 3,4) и 0,5 (–2,4; 3,3) ($p = 0,001$); TPI 39,1 (0; 72,6) и 50,3 (12,9; 85,8) ($p = 0,0003$) соответственно. Детям основной группы выполнен тромбоэластографический тест с гепариназой. Сравнительный анализ показателей теста с каолином и гепариназой выявил статистически значимые различия по показателям *R*, Angel, MA, CI, TPI ($p < 0,05$). При расчете коэффициента корреляции Пирсона выявлены статистически значимые корреляции между показателями *R* ($R = 0,62$; $p = 0,002$), MA ($R = 0,70$; $p = 0,0002$), TPI ($R = 0,58$; $p = 0,004$), что указывает на влияние гепарина, применяемого для профилактики катетер-ассоциированного тромбоза на показатели гемостаза.

Заключение. Гепаринопрофилактика катетер-ассоциированного тромбоза у новорожденных детей с патологией перинатального периода влияет на показатели коагулограммы и тромбоэластографического теста с каолином. Перспективным лабораторным методом для интегрированной оценки неонатального гемостаза в этом случае является тромбоэластографический тест с гепариназой.

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

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВИРУЛЕНТНОСТИ СРЕДИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ОТ БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница»; [3]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; [4]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [5]ГБУЗ Тюменской области «ОКБ № 1»

Введение. В настоящее время *K. pneumoniae* является частым возбудителем инфекций кровотока с тяжелым течением.

Цель работы. Изучить гены резистентности и вирулентности у *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры от больных с гематологическим заболеванием.

Материалы и методы. Материалом исследования были штаммы *K. pneumoniae*, выделенные из гемокультуры от больных с гематологическим заболеванием с 2003 по 2024 г. Детекция генов карбапенемаз (групп blaKPC, blaOXA-48, blaIMP, blaVIM и blaNDM) была проведена методом ПЦР в режиме реального времени (набор АмплиСенс®), генов вирулентности (rmpA, rmpA2, iucA, peg-344, iroB) и генов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) blaCTX-M — методом ПЦР со специфическими праймерами.

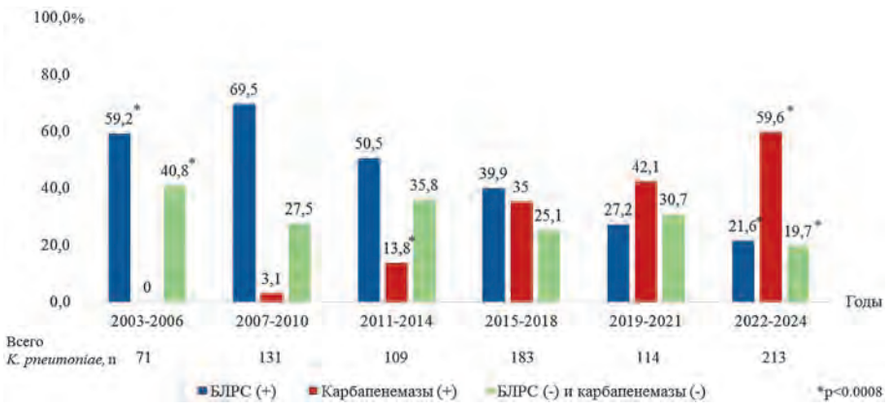


Рис. 1. Эволюция механизмов резистентности у *K. pneumoniae* (2003–2024 гг.)

Результаты и обсуждение. За анализируемый период изучили 821 штамм *K. pneumoniae*, из них у 40,9% была выявлена продукция БЛРС, у 31,4% — карбапенемаз, а 27,6% штаммов были без продукции исследуемых генов резистентности, табл. 1. Гены blaCTX-M детектировали у 89,3% K. pneumoniae с продукцией БЛРС и у 71,7% с продукцией карбапенемаз, среди них доминировали blaCTX-M-1 (89,3% против 90,3% соответственно), табл. 2. Доля сочетаний генов была выше среди *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (9,7% против 5%) с преобладанием сочетания blaCTX-M-1 + blaCTX-M-9, табл. 2. Гены вирулентности были детектированы у 30,7% (у 252 из 821) *K. pneumoniae* и значимо чаще у штаммов с продукцией карбапенемаз (65,1%) в сравнении с *K. pneumoniae*, БЛРС (15,5%, $p < 0,0001$) и *K. pneumoniae* без исследуемых генов резистентности (17,6%, $p < 0,0001$) (табл. 1). Среди *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз ($n = 258$) преобладали гены blaOXA-48 (78,3%), далее следовали blaNDM (29,1%), blaKPC (21,7%), сочетания генов были представлены в 27,9%. При мониторинге в разные периоды исследования было отмечено статистически значимое увеличение продукции карбапенемаз у *K. pneumoniae* (рис. 1). Первый штамм с продукцией карбапенемаз был детектирован в 2007 г., в 2011–2014 гг. их доля составила 13,8% и достигла 59,6% ($p < 0,0001$) в 2022–2024 гг., при этом наблюдались сокращения продукции БЛРС в моноварианте с 59,2 до 21,6% ($p < 0,0001$) и штаммов с отсутствием исследуемых генов с 40,8 до 19,7% ($p < 0,0008$) соответственно (рис. 1). Распределение генов blaOXA-48, blaNDM, blaKPC, сочетаний также статистически значимо изменилось при сравнении 2015–2018 и 2022–2024 гг. и составило 98,4% против 66,9%, 7,8% против 44,1%, 1,6% против 33,9% соответственно

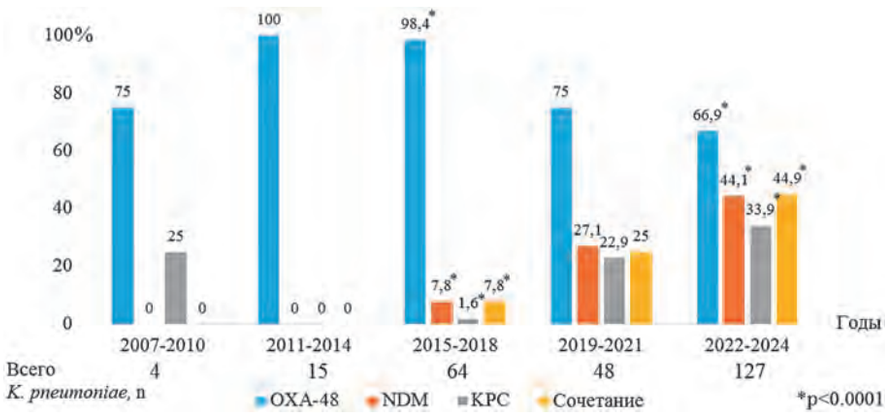


Рис. 2. Эволюция генов карбапенемаз у *K. pneumoniae* (2007–2024 гг.)

(p < 0,0001) (рис. 2). При анализе распределения генов вирулентности в разные периоды среди *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз было отмечено некоторое увеличение детекции генов вирулентности с 53,3 до 70,9% (p = 0,23) (рис. 3).

Заключение. В настоящее время среди *K. pneumoniae* преобладает продукция карбапенемаз, из них более половины штаммов имеют также гены БЛРС и гены вирулентности. За анализируемый период отмечена эволюция как по частоте детекции генов карбапенемаз, так и по группам.

Рис. 3. Эволюция генов вирулентности у *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (2007–2024 гг.)

Таблица. Детекция генов резистентности и вирулентности у *K. pneumoniae* (2003–2024 гг.)

Показатель	*K. pneumoniae*	
	Гены резистентности, всего 821, *n* (%)	Хотя бы 1 ген вирулентности, всего 252, *n* (%)
БЛРС (+) из них blaCTX-M (+)	336 (40,9) 300 (89,3)	52/336 (15,5)
Карбапенемазы (+) из них blaCTX-M (+)	258 (31,4) 185 (71,7)	160/258 (65,1)
БЛРС (-) и карбапенемазы (-)	227 (27,6)	40/227 (17,6)

Таблица 2. Распределение генов blaCTX-M среди *K. pneumoniae* (2003–2024 гг.)

Гены blaCTX-M	*K. pneumoniae*	
	БЛРС (+), всего 300, *n* (%)	Карбапенемазы (+), всего 185, *n* (%)
Моновариант	**285 (95)**	**167 (90,3)**
CTX-M-1	268 (89,3)	167 (90,3)
CTX-M-9	17 (5,7)	0
Сочетание	**15 (5)**	**18 (9,7)**
CTX-M-1 + CTX-M-9	14 (4,7)	18 (9,7)
CTX-M-1 + CTX-M-2	1 (0,3)	0

Лисина С.В.[1], Момот А.П.[2], Шахматов И.И.[1], Вдовин В.М.[1], Блажко А.А.[1], Мамаев А.Н.[2]

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ СИЛЬНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Адаптация к условиям гипоксии способствует к формированию различных приспособлений и механизмов в организме, направленных в итоге на повышение доставки O_2 тканям. В данном процессе участвуют все системы организма, в том числе и система гемостаза.

Цель работы. Изучить состояние системы гемостаза в ответ на однократное и ежедневное многократное воздействие гипоксической гипоксии (ГОГ) сильной интенсивности.

Материалы и методы. Данные исследования выполнены на 40 половозрелых крысах-самцах линии Wistar средней массой 247,0 ± 32,0 г. 1-я опытная группа подвергалась однократному воздействию ГОГ в барокамере приточно-вытяжного типа в течение 1 ч при разрежении 41,105 кПА, что соответствовало подъему на высоту 7000 м, 1-я контрольная группа находилась в течение того же времени в барокамере в условиях обычного атмосферного давления; 2-я опытная группа подвергалась 30-кратному ежедневному воздействию ГОГ в течение 1 ч на «высоте» 7000 м, в то время как 2-я контрольная группа находилась ежедневно в течение 1 ч на протяжении 30 дней в барокамере в условиях обычного атмосферного давления.

Результаты и обсуждение. После однократного воздействия ГОГ в плазме крови регистрировалась активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза (повышение агрегации тромбоцитов на 43% (p < 0,001)). По коагуляционному звену отмечалось укорочение АПТВ на 7,7% (p < 0,01), протромбинового времени на 6,0% (p < 0,01) и укорочение времени полимеризации фибрин-мономера на 15,4% (p < 0,001). Кроме того, было зафиксировано снижение количества фибриногена на 20,7% (p < 0,001), увеличение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов на 50% (p < 0,001), а также снижение антитромбинового резерва плазмы крови на 16,2% (p < 0,001). Состояние системы гемостаза, зарегистрированное после 30-кратного воздействия ГОГ, характеризовалось активацией сосудисто-тромбоцитарного звена (повышение агрегационной активности тромбоцитов на 20,3% (p < 0,001)). Со стороны плазменного гемостаза отмечалась гиперкоагуляция по внутреннему пути (укорочение АПТВ на 8,8% (p < 0,001)), кроме того, было зафиксировано повышение концентрации фибриногена на 23,3% (p < 0,01). Уровень антитромбина III повышался на 10,8% (p < 0,01), а фибринолитическая активность, оцениваемая по спонтанному лизису эуглобулинов, увеличивалась на 24,4% (p < 0,05).

Заключение. Со стороны системы гемостаза в ответ на однократное общее воздействие ГОГ сильной интенсивности отмечалось резкое смещение гемостатического потенциала в сторону активации свертывания крови, что может быть расценено как дистрессорный ответ. Однако к 30-му дню ежедневных гипоксических воздействий практически исчезали все признаки состояния тромботической готовности, регистрируемой сразу по окончании однократной ГОГ. Анализ полученных данных позволяет охарактеризовать состояние системы гемостаза после 30-кратных ежедневных тренировок ГОГ как проявление долговременной адаптации к данному виду стрессора.

Ломаиа Е.Г.[1], Кузьмина Е.А.[2], Челышева Е.Ю.[2], Морозова Е.В.[3], Сбитякова Е.И.[1], Кулемина О.В.[1], Читанава Т.В.[4], Шналиева Н.А.[1], Шухов О.А.[2], Власова Ю.Ю.[3], Величко А.Н.[2], Лазорко Н.С.[1], Немченко И.С.[2], Быкова А.В.[2], Кохно А.В.[2,5], Туркина А.Г.[2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ДОЗЫ АСЦИМИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ БЕЗ ОПТИМАЛЬНОГО ОТВЕТА НА СТАНДАРТНОЙ ДОЗЕ ПРЕПАРАТА

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [3]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [4]Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар; [5]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Асциминиб (АСЦ) является высокоэффективным STAMP ингибитором для лечения пациентов в хронической фазе (ХФ) хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). При этом около половины пациентов, ранее получавших ≥2 ингибитора тирозин киназ (ИТК), в исследованиях, в том числе в собственном наблюдении в рамках программы расширенного доступа MAP (Asciminib Managed-Access Program), не достигают оптимального ответа на стандартной дозе (СД = 80 мг/сутки) препарата.

Цель работы. Оценить долгосрочную эффективность и безопасность повышения дозы АСЦ у пациентов в ХФ ХМЛ, не имеющих мутацию *T315I* в гене BCR::ABL, без оптимального ответа на СД препарата.

Таблица 1. Индивидуальная характеристика пациентов (*n* = 10) до повышения дозы асциминиба

Номер пациента	Пол/возраст (годы)	Кол-во предшествующих ИТК	Причина отмены последнего ИТК	Длительность ХМЛ до АСЦ (годы)	Длительность стандартной дозы АСЦ (мес)	Уровень транскрипта гена BCR::ABL (%)			
						Самый низкий на последнем ИТК до АСЦ	На момент начала АСЦ	Самый низкий на стандартной дозе АСЦ	На момент повышения дозы АСЦ
П1	М/62	6	Рез	15,1	29,4	9,9	44,4	39	54
П2	Ж/72	3	НЯ	1,7	16,7	0	0,007	0,2	0,9
П3	М/28	3	НЯ	0,9	20,3	7,4	42,9	0,15	0,17
П4	М/44	3	НЯ	12,5	49,2	2,3	20,0	9,2	26,5
П5	Ж/56	4	Рез	14,2	33,3	25	32	1,2	14
П6	Ж/71	3	Рез	2,1	35,9	16	17,8	0,2	0,3
П7	М/62	3	Рез	4,8	15,6	21,9	44	31	41
П8	Ж/54	4	Рез	4,5	15,8	12	16	5	5
П9	М/47	2	Рез	1,7	14,0	1,1	1,4	0,4	0,5
П10	М/61	3	Рез	7,5	17,1	9	9	0,13	0,36

Сокращения:
П — пациент; М — мужчина; Ж — женщина; ИТК — ингибиторы тирозин киназ; АСЦ — асциминиб; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; Рез — резистентность; НЯ — нежелательные явления, связанные с приемом асциминиба.

Таблица 2. Характеристика пациентов после увеличения дозы асциминиба

Номер пациента	Глубина МО до повышения дозы АСЦ	Изменения суточной дозы АСЦ (мг)	Длительность приема АСЦ после повышения дозы, мес	Отмена	Наилучший МО после повышения дозы АСЦ	Длительность наблюдения от начала терапии АСЦ СД/ВД	Жив без прогрессии в ФА/БК
П1	Нет МО	200	12,6	Да	Нет МО	68,1	Да
П2	МО2	120/200	31,2		БМО	47,9	Да
П3	МО2	160	30,7		БМО	50,9	Да
П4	Нет МО	160/400	31		МО1	73,3	Да
П5	Нет МО	200	14,7	Да	Нет МО	77,3	Да
П6	МО2	200/80	37,7		БМО	73,6	Да
П7	Нет МО	200	7,9	Да	Нет МО	55,2	Да
П8	МО1	200	33,9	Да	Нет МО	52,9	Да
П9	МО2	200/80	34,6		МО2	48,6	Да
П10	МО2	200	26		БМО	43,1	Да

Сокращения:
П — пациент; АСЦ — асциминиб; МО — молекулярный ответ; Нет МО — BCR::ABL>10%; МО1 — BCR::ABL>1–10%; МО2 — уровень BCR::ABL>0,01–1%; БМО — большой молекулярный ответ (BCR::ABL≤0,01%).

Рис. 1А. Пациенты без достижения молекулярного ответа 2 (МО2=BCR::ABL>1%) при терапии АСЦ в стандартной дозе >12 мес (15,6-49,2мес). В этой группе углубление ответа на 1 log с достижением стабильного МО1 (уровень BCR::ABL>1-10%) наблюдался только у 1 пациента (пациент №4) после второго повышения дозы АСЦ с 160мг до 400мг в сутки.

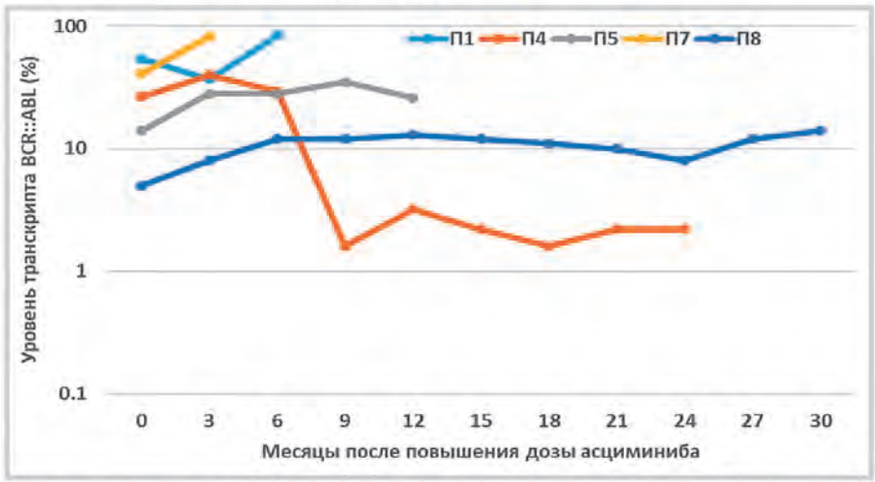


Рис. 1Б. Пациенты с МО2 (BCR::ABL>0.1-1%), но без достижения большого БМО при терапии асциминибом в стандартной дозе >12 мес (14-35,9 мес). В этой группе 1 пациент (П9) сохранил МО2, а 4 пациента (П2, П3, А6, П10) достигли БМО. Неподтвержденная утрата БМО в 1 случае (П2).

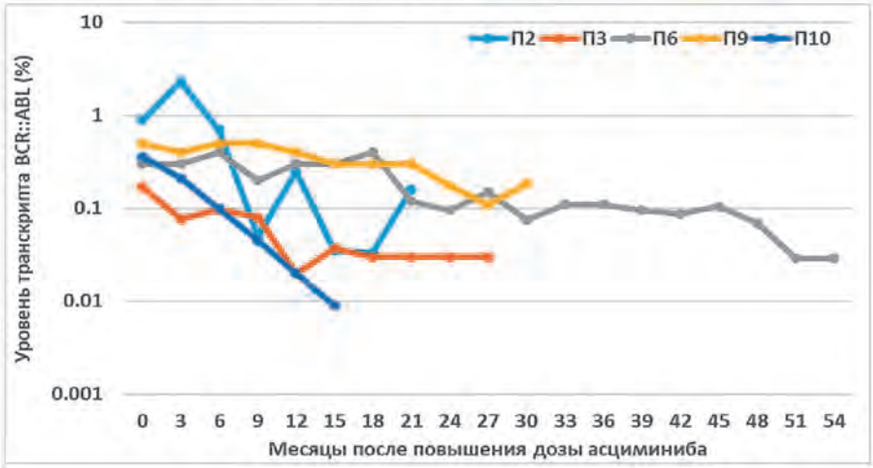


Рис. Уровень транскрипта BCR::ABL (логарифмическая шкала) перед увеличением дозы асциминиба (АСЦ) и в динамике на фоне высоких доз препарата

Материалы и методы. В рамках программы МАР в 3-х центрах РФ 10 пациентам (6 — мужчин) без мутации *T315I*, получавшим АСЦ в СД не менее 12 мес., была назначена высокая доза (ВД) препарата — 120–400 мг/сутки из-за недостижения молекулярного ответа 2 (МО2 = BCR::ABL≤1%) в 5 случаях или большого молекулярного ответа (БМО) тоже у 5 пациентов. На момент начала АСЦ: медиана возраста больных составила 54,4 (28–72) года, длительность ХМЛ — 4,6 (0,9–15,1) года и количество предшествующих ИТК — 3 (2–6). Мутации в гене BCR::ABL не выявлялись ни у кого из пациентов, дополнительные хромосомные аномалии были обнаружены в 1 случае. Характеристика пациентов до повышения дозы АСЦ представлена в табл. 1. Эффективность увеличения дозы АСЦ оценивали по углублению ответа до МО2 или БМО, по стабильности достигнутого ответа, по частоте отмены препарата, а безопасность — по появлению новых нежелательных явлений (НЯ).

Результаты и обсуждение. Медиана терапии АСЦ в СД в группе без МО2 или без БМО соответственно составила 29 (16,6–49,2) и 17,1 (14–35,9) мес. Уровни ВД и ряд характеристик пациентов после повышения дозы АСЦ представлены в табл. 2. Из-за недостижения целевого ответа в 2-х случаях суточная доза повторно повышалась, а в 2-х случаях — вновь снижалась до СД. К моменту сбора данных терапию продолжали 6 пациентов с медианой приема АСЦ с момента назначения СД и ВД соответственно 45,4 (17–73,1) и 31,1 (26–37,7) мес. Уровни транскрипта BCR::ABL на момент начала терапии АСЦ, перед повышением его дозы и далее в динамике на фоне приема ВД препарата показаны на рис. А и Б. На ВД АСЦ углубление ответа было зарегистрировано у 5 пациентов (n = 1 — стабильное снижение уровня ответа от «нет МО = BCR::ABL >10%» до МО1 = BCR::ABL >1–10%, а n = 4 — с МО2 до МО3). Новые НЯ 3–4 ст. после повышения дозы АСЦ зарегистрированы не были. Медиана длительности наблюдения с момента назначения АСЦ в СД и ВД соответственно составила 54 (43,1–77,3) и 38,9 (26–43,9) мес. Все пациенты живы без прогрессии в продвинутые фазы болезни.

Заключение. Повышение дозы АСЦ была безопасной — новые НЯ, потребовавшие снижения дозы/отмены препарата не были зарегистрированы.

Повышение дозы АСЦ было эффективно и привело к достижению МО3 у большинства пациентов с МО2 на СД препарата. При отсутствии какого-либо МО на СД АСЦ требуется дальнейшее изучение целесообразности повышения дозы препарата — возможно, будет эффективным более раннее назначение АСЦ в максимальной лечебной дозе.

Лосева А.Г.[1], Новиков В.А.[1], Шутов С.А.[1], Ковригина А.М.[1], Чеботарев Д.И.[1], Зозуля Н.И.[1,2], Юрьев И.С.[1], Гржимоловский А.В.[1], Сабиров К.Р.[1], Яковлева Е.В.[1], Доброва Н.В.[1], Дубинина А.В.[1], Галстян Г.М.[1]

ТРУДНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПУТЬ ОТ ТРОМБАСТЕНИИ ГЛАНЦМАНА ДО СИНДРОМА ЭЛЕРСА – ДАНЛО СОСУДИСТОГО ТИПА

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

Введение. Синдром Элерса — Данло (EDS) — орфанное наследственное системное заболевание соединительной ткани, обусловленное аутосомно-доминантным дефектом в синтезе коллагена различных типов. Наиболее опасен сосудистый (IV) тип заболевания (vEDS) с поражением коллагена III типа. Клинические проявления — спонтанные и посттравматические гематомы мягких тканей, склонность к образованию аневризм, разрывам стенок сосудов и полых органов. ДНК-анализ выявляет изменения в гене *COL3A1*. В большинстве случаев верификация диагноза несвоевременна.

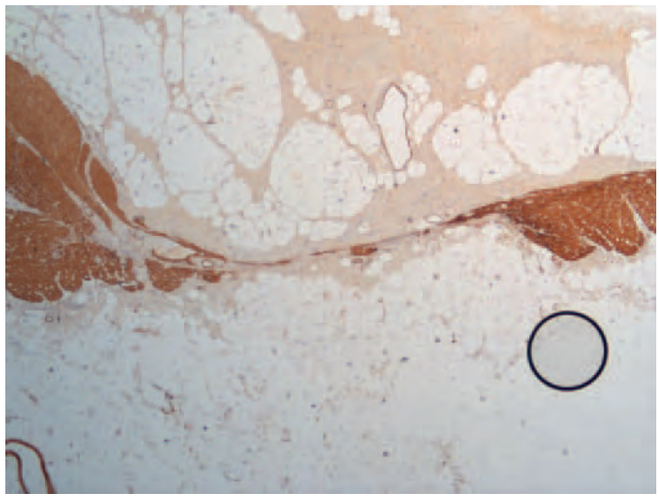
Цель работы. Продемонстрировать сложности диагностики синдрома Элерса — Данло сосудистого типа.

Материалы и методы. Описание клинического случая фатальных тромбогеморрагических проявлений в послеоперационном периоде у молодого пациента с vEDS.

Результаты и обсуждение. У пациента Д. 2002 г. р. с детства отмечался геморрагический синдром в виде спонтанных экхимозов, гематом мягких тканей. В 2017 г. в связи со спонтанной гематомой мягких тканей левого плеча было выполнено лигирование подмышечной артерии, в последующем — ампутация конечности до верхней трети плеча. В 2024 г. — перфорация нисходящего отдела толстой кишки, каловый перитонит, в связи с чем выполнена гемиколэктомия, выведена колостома. Состояние осложнилось выраженной кровоточивостью во время операции и в послеоперационном периоде, несмотря на терапию рекомбинантным активированным фактором свертывания VII (rFVIIa) и заместительную гемокомпонентную терапию. Пациент впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в августе 2021 г. для уточнения характера коагулопатии. При обследовании дефицит факторов не выявлен, количество тромбоцитов в норме, было обнаружено снижение активности интегрина GP IIb/IIIa (связывание с PAC-1 снижено после активации), на основании чего была заподозрена тромбастения Гланцмана. Пациент повторно обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 16.09.2025 с целью реконструкции кишечника — выполнено удаление колостомы и наложение анастомоза «конец в конец». Во время операции была выявлена повышенная ломкость тканей, заподозрен дефект соединительной ткани, в связи с чем была проведена биопсия кишки. Послеоперационный период осложнился спонтанным кровотечением из мезентериальных артерий и их тромбозом, в связи с чем была выполнена резекция кишки и повторно выведена стома. По результатам гистологического исследования ткани толстого кишечника (рис.) был предположен диагноз: vEDS. При генетическом исследовании выявлен полиморфизм G2092A (Ala698Thr; A698T) в гене альфа 1 коллагена III типа (COL3A1) с заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 2092, приводящей к замене аминокислоты аланин (Ala) в 698-м положении цепи белка на треонин (Thr). Для верификации диагноза необходимо выполнение WGS-секвенирование всего гена *COL3A1*.

Заключение. Клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики vEDS. Методом верификации vEDS является генетическое исследование. Специфического терапевтического лечения в настоящее время не разработано, что определяет неблагоприятный прогноз у этих пациентов.

А. Увеличение ×25



Б. Увеличение ×100

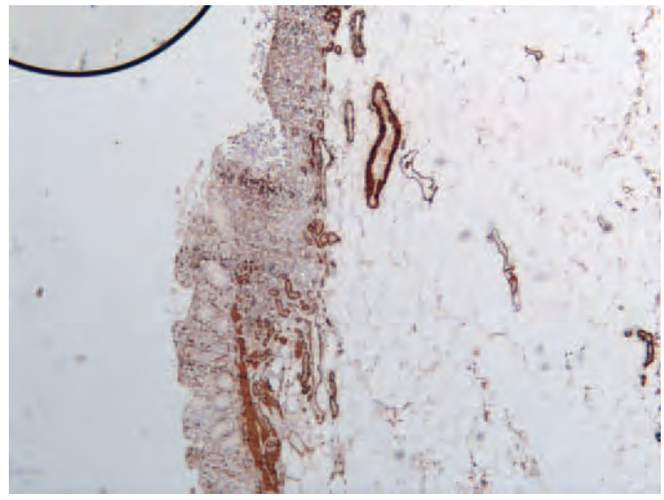


Рис. Ткань толстого кишечника. Дефект строения стенки кишки в виде сегментарного отсутствия мышечной пластинки слизистой оболочки и мышечного слоя стенки кишки. Окрашенные антителами к гладкомышечному актину SMA (Smoothe Muscle Actin)

Лужнова Н.Н.[1], Малюшкина Е.С.[1], Петрова Л.М.[1], Лыскова В.А.[1], Ребриков А.Н.[1], Романова Е.В.[1], Грекина М.И.[1], Кузема Е.С.[1], Шнайдер А.А.[1], Хороших О.В.[1], Киселева Н.В.[1], Пилявин Л.Я.[1], Капорская Т.С.[1], Каретников И.А.[2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

[1]ГБУЗ «ИОКБ»; [2]ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Введение. ВИЧ-инфекция в России, по оценкам специалистов, носит характер эпидемии. По состоянию на 31 декабря 2024 года численность граждан РФ с лабораторно подтвержденной ВИЧ-инфекцией составила 1 215 145 чел. (831,8 на 100 тыс. населения). По данным Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, число фактически живущих ВИЧ-инфицированных жителей Иркутской области — 31 788 чел. (15,0 на 100 тыс. населения). Одной из ведущих причин летальности

у этой группы больных являются онкозаболевания (до 7,4%), в том числе плазмоклеточные неоплазии, к которым относится множественная миелома (ММ). Течение ММ у ВИЧ-инфицированных пациентов отличается агрессивным течением, быстрым прогрессированием, высокой летальностью, преобладают пациенты молодого возраста (до 40 лет).

Цель работы. Представить успешный опыт комбинированного лечения ММ у пациента с длительно текущей контролируемой ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Пациент Б., 52 лет, на момент постановки диагноза ММ в течение 14 лет наблюдался с ВИЧ-инфекцией в фазе ремиссии на высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) — ламивудин, долутегравир, $CD4^+$ 495 кл/мкл (18,6%). В дебюте ММ имели место: плазмоклеточная инфильтрация костного мозга (11,4%), секреция PIgA лямбда типа в крови 10,81 г/л, в моче — 0,33 г/л, системный AL-амилоидоз с поражением почек (подтвержден нефробиопсией), нефротический синдром, ХБПС1А3.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения, в течение 1,5 года, на базе гематологического отделения ГБУЗ «ИОКБ» проведены следующие этапы лечения: «VCD» № 4, достигнут частичный ответ; «DaraRd» № 2, достигнут полный ответ. В сентябре 2024 г. выполнена мобилизация стволовых клеток на стабильном кроветворении с введением G-CSF в сочетании с иммуномодулирующим, мобилизирующим гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) препаратом плериксафором; аферез ГСК (набрано 8,9 млн/кг $CD34^+$ клеток), кондиционирование мелфаланом 100 мг/м^2 + трансплантация аутологичных стволовых клеток крови. В настоящее время пациент получает поддерживающее лечение леналидомидом в монорежиме в дозе 15 мг/сутки (планируемый период поддерживающей терапии 2 года), сохраняется полный ответ. В течение всего периода наблюдения пациент продолжает ВААРТ, регулярно наблюдается в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», дисциплинированно выполняет рекомендации лечащих врачей, ВИЧ-инфекция остается в фазе ремиссии.

Заключение. Залогом успеха в лечении онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных наряду с противоопухолевым лечением, проводимым в соответствии с клиническими рекомендациями, является своевременная и непрерывная антиретровирусная терапия, профилактика и лечение оппортунистических инфекций, а также высокая комплаентность пациента и его психологический настрой

Лукьянова И.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Горенкова Л.Г.[1], Грибанова Е.О.[1], Дробинина А.П.[1], Кашлакова А.И.[1], Гальцева И.В.[1], Судариков А.Б.[1], Обухова Т.Н.[1], Двирнык В.Н.[1], Кузьмина Л.А.[1], Дроков М.Ю.[1], Константинова Т.С.[3], Самойлова О.С.[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], Гиршова Л.Л.[12], Волков Н.В.[13], Латыпова А.А.[14], Чабаева Ю.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА ПРОТОКОЛЕ ОМЛ-21

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница No 1»; [4]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко»; [5]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»; [6]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [7]БУ «Сургутская окружная клиническая больница»; [8]ГБУЗ «Городская больница No 31»; [9]ФГУ «КНИИГиПК ФМБА России»; [10]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; [11]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул; [12]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [13]БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР»; [14]ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) является важным этапом программного лечения острых миелоидных лейкозов, своевременная реализация которой играет важную роль в эффективности лечения ОМЛ. При определении показаний к выполнению алло-ТГСК, помимо особенностей опухолевого клона, ключевую роль играет и статус минимальной остаточной болезни (МОБ), оцененный на определенных ключевых этапах.

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

Материалы и методы. С 1.02.2021 по 30.09.2025 в многоцентровое клиническое исследование ОМЛ-21 (ClinTrialGov NCT05339204) включено 315 больных с впервые выявленными ОМЛ в возрасте от 18 до 59 лет. Медиана возраста — 42 года (18;59), женщин — 177, мужчин — 138. Больные ОМЛсМД, с вовлечением гена *MECOM* (группа С, *n* = 52), получали низкоинтенсивные программы (Аза/Дец + Вен либо Аза-Ида-Ага-С), группа А (inv16, *n* = 25) и группа В (остальные, *n* = 235) — интенсивные (7 + 3 № 2, FLAG № 2, 5+5 № 6). В центральной лаборатории была оценена МОБ методом проточной цитометрии (МПЦ) и ПЦР (при наличии маркера). Пациенты из гр. В, достигшие МОБ-отрицат. (МПЦ) ПР после 1-го курса 7 + 3, были рандомизированы в группу ранней алло-ТГСК или отсроченной алло-ТГСК (в случае рецидива), МОБ-позитив. после 1-го курса, и тем, у кого ПР была достигнута после 2-го курса, а также больным группы С независимо от МОБ запланировано выполнение алло-ТГСК. Больным группы А алло-ТГСК рассматривалась в случае высоких значений МОБ после 4 курсов или нарастания транскрипта.

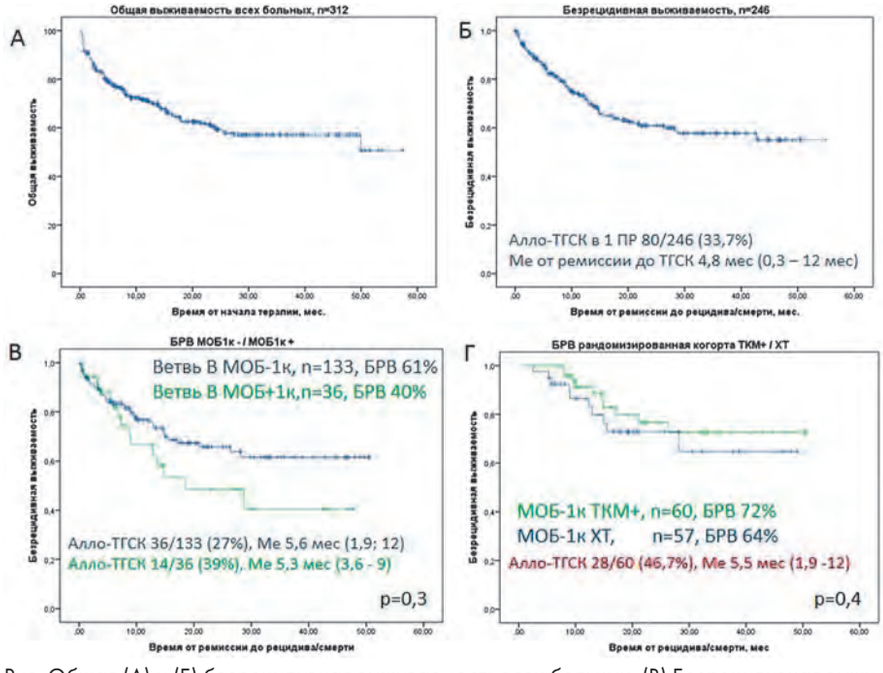


Рис. Общая (А) и (Б) безрецидивная выживаемость всех больных. (В) Безрецидивная выживаемость больных группы В в ремиссии после 1-го курса в зависимости от МОБ-статуса. (Г) Безрецидивная выживаемость рандомизированной когорты МОБ-негативных больных, проживших 5 месяцев (Ландмарк)

Результаты и обсуждение. Me наблюдения —12,7мес. (5 дн. — 57 мес.). ПР достигнута у 78,8% больных: группа А — 92%, В — 80,6%, С — 63,5%. Доля рефрактерных — 10%: больные группы С — 21%, В — 8,5%. Ранняя летальность среди всех составила 11,2%. Среди 173 больных группы В, достигших ПР после 1-го курса, 133 (73,6%) оказались МОБ-негативн. 120 больных рандомизированы: 60 — на раннюю алло-ТГСК (46,7% выполнена алло-ТГСК с Me от ПР до алло-ТГСК 5,5 мес.), 60 — в отложенную. МОБ-позитив. после 1-го курса алло-ТГСК выполнена в 39% случаев (Me 5,3), тем, у кого ПР была достигнута после 2-го курса, — в 59% (Me 4 мес.). Больным группы А алло-ТГСК выполнена уже после достижения вторых ремиссий. 69,7% пациентов группы С выполнена алло-ТГСК (Me 4 мес.). 4-летняя ОВ всех больных составила 57%, БРВ — 55%. 4-летняя ОВ для группы А — 84%, группы В — 51%,

группы С — 41%. 4-летняя БРВ для группы А — 73%, группы В — 56%, группы С — 35%. БРВ больных гр. В МОБ- и МОБ+ после 1-го курса 61 и 40% соответственно (p = 0,3). БРВ больных из группы рандомизации — 72 и 64% для ветви с ТКМ и ХТ соответственно (p = 0,4) (рис.).

Заключение. Обсуждается целесообразность выполнения алло-ТГСК МОБ-негатив. больным благоприятного и промежуточного риска. ОМЛ-21 является единственным рандомизированным исследованием, где изучается роль алло-ТГСК в первой МОБ-негативной ПР. Результаты лечения МОБ-негативных рандомизированных больных, которым выполнена алло-ТГСК с Me 5,5 мес. от достижения ПР, сопоставимы с теми, кому она не была реализована. Реализация же ранней алло-ТГСК у большей доли МОБ-позитивных больных позволяет улучшить результаты лечения этой когорты, аналогичный вывод применим и в группе С.

Лучкин А.В.[1,2], Слободенюк М.С.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Костюк Д.Ю.[1], Силаев М.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

СЛУЧАЙ НЕТИПИЧНОГО РАЗВИТИЯ ГЛУБОКОЙ ПАНЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНОГО С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ТИМОМОЙ

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

Введение. Тимома — эпителиальная опухоль вилочковой железы, которая зачастую ассоциирована с паранеопластическими синдромами. В то время как парциальная красноклеточная аплазия или изолированная нейтропения встречаются часто, развитие панцитопении — редкое событие. «Золотым стандартом» коррекции цитопении является тимэктомия.

Цель работы. Демонстрация клинического случая успешной терапии циклоспорином рефрактерной цитопении, ассоциированной с тимомой.

Материалы и методы. М., *47* лет, госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с трехростковой цитопенией (Hb 90 г/л, WBC 0,53×10^9/л, Neut. 0,2×10^9/л, PLT 146×10^9/л). В результате дообследования было выявлено образование в среднем средостении (51,5×24×23,5 мм) и гепатоспленомегалия (селезенка 168×70×173 мм; вертикальный размер печени — 19,7 см) при отсутствии лимфаденопатии и данных за гемобластоз (миелограмма и молекулярно-генетические исследования). При гистологическом исследовании трепанобиоптата определялся костный мозг повышенной клеточности с расширением эритроидного и мегакариоцитарного ростков, но без признаков заболевания системы крови или метастатического поражения. Учитывая длительную цитопению (>2 мес.), агранулоцитоз, развитие у больного инфекционных осложнений, в том числе двусторонней пневмонии, изматывающей лихорадки до 40 градусов, сохраняющуюся спленомегалию, пациенту была выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия. При гистологическом исследовании в ткани селезенки, биоптате печени и внутрибрюшного лимфатического узла элементов опухолевого роста не обнаружено. В селезенке морфологическая картина характеризовала бактериальные абсцессы с начальными признаками организации. Также не было получено эффекта по цитопеническому синдрому, размеры образования средостения без убедительной динамики (51×24 мм). У больного заподозрено развитие тимомы, осложнившейся панцитопенией, что подтверждалось рентгенологической картиной, отсутствием данных за развитие гемобластоза и высокой концентрацией онкомаркеров (СА-125: 223 Ед/мл).

Результаты и обсуждение. Гистологически подтверждена тимома — преимущественно тип B1/B2, с транс- и перикапсулярной инфильтрацией, T1NxM0. В послеоперационном периоде отмечался реактивный тромбоцитоз, сохранялась анемия и лейкопения (Hb 107 г/л, WBC 1,91×10^9/л, Neut. 0,04×10^9/л, PLT 531×10^9/л). Учитывая отсутствие данных за рецидив тимомы по КТ ОГК, в рамках коррекции паранеопластического синдрома начата терапия циклоспорином в дозировке 5 мг/кг. Спустя 3 недели была отмечена нормализация показателей крови. Спустя 7 месяцев терапии при контрольном исследовании сохраняется полный ответ: Hb 174 г/л, WBC 9,8×10^9/л, Neut. 4,6×10^9/л, PLT 313×10^9/л и нет данных за рецидив основного заболевания.

Заключение. Представленный случай демонстрирует редкое течение тимомы с развитием гепатоспленомегалии и панцитопении, рефрактерной к удалению первичной опухоли. Отсутствие эффекта от тимэктомии свидетельствует о том, что аутоиммунный процесс, инициированный тимомой, может приобретать затяжное течение. Использование циклоспорина может быть эффективным в случаях сохраняющейся цитопении после удаления первичной опухоли.

Лучкина В.К.[1], Алешина О.А.[1], Чабаева Ю.А.[1], Котова Е.С.[1], Горенкова Л.Г.[1], Кузьмина Л.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБОМ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ ОСТРЫХ В-ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

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

Введение. Одной из опций терапии рецидивов и рефрактерных форм Ph-позитивных и Ph-негативных острых В-лимфобластных лейкозов (Ph-В-ОЛЛ, Ph+В-ОЛЛ) является иммунотерапия блинатумомабом — биспецифическим моноклональным антителом анти-CD3 / анти-CD19. Данные литературы о показателях общей выживаемости и безрецидивной выживаемости у пациентов с В-ОЛЛ, получавших блинатумомаб, значимо разнятся в зависимости от линии терапии, дизайна исследования, сроков наблюдения и в среднем составляют 30–90%. Пациенты с В-ОЛЛ, которые достигают второй и последующей полной ремиссии, согласно клиническим рекомендациям, являются кандидатами на выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить результаты терапии пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-ОЛЛ, которым проводилась иммунотерапия блинатумомабом и последующая алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 19 пациентов с Ph-В-ОЛЛ и 4 с Ph+В-ОЛЛ, которые получили терапию блинатумомабом с 2008 по 2025 г. по поводу первично-рефрактерного течения (n = 5), развернутого рецидива (n = 12) или МОБ-рецидива (n = 6). Характеристики

Таблица. Характеристики больных в зависимости от глубины ответа на блинатумомаб

Параметр	Пациенты с МОБ-негативностью перед алло-ТГСК (n=19)	Пациенты с МОБ-позитивным статусом перед алло-ТГСК (n=4)	P
Me возраста (лет)	25	37	
Пол			0.413
мужчины (n)	9 (47%)	1 (25%)	
женщины (n)	10 (53%)	3 (75%)	
Наличие экстрамедуллярного поражения			
в дебюте заболевания (n пациентов)	2 (10%)	0	0.498
перед началом курса блинатумомаба (n пациентов)	1 (5%)	0	0.639
в рецидиве после алло-ТГСК (n пациентов)	1 (5%)	0	0.639
комплексный кариотип (n)	1 (5%)	1 (25%)	0.203
наличие t(9;22) (n)	3 (16%)	1 (25%)	0.659
перестройки гена MLL (n)	2 (10%)	0	0.509
делеция экзонов гена IKZF1 (n)	4 (21%)	2 (50%)	0.231
перестройки PDGFRa/b (n)	**0**	**1 (25%)**	***0.026***
перестройки ABL (n)	**0**	**1 (25%)**	***0.026***
мутации KRAS/NRAS (n)	2 (10%)	2 (50%)	0.059
делеция/мутация TP53 (n)	**0**	**1 (25%)**	***0.026***
Алло-ТГСК до блинатумомаба (n пациентов)	**1 (5%)**	**2 (50%)**	***0.016***
блинатумомаб во 2 линию терапии (n пациентов)	10 (53%)	3(75%)	0.413
блинатумомаб в 3 и более линию терапии (n пациентов)	9 (47%)	1 (25%)	0.413
анти-CD19 CAR-T до блинатумомаба (n пациентов)	1 (5%)	0	0.639

пациентов: медиана возраста 30 лет (17–62), м/ж = 10 (43%)/13 (57%). Неблагоприятные хромосомно-генетические аномалии (комплексный кариотип, перестройки *MLL, ABL, PDGFRa/b, KRAS/NRAS, IKZF1* и др.) имели 43% пациентов (n = 10). Во 2-й линии терапии получили блинатумомаб 57% (n = 13) больных, в 3-й и более линии — 43% (n = 10) (табл.). Алло-ТГСК была выполнена в МОБ-негативной ремиссии после блинатумомаба 19 (83%) больным, у 4 больных не было достигнуто ремиссии после терапии блинатумомабом, в связи с чем пациентам проводилась другая терапия, и этим больным не удалось достигнуть перед алло-ТГСК МОБ-негативный статус.

Результаты и обсуждение. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов, получивших терапию блинатумомабом (n = 23), составила 69%, а безрецидивная выживаемость (БРВ) — 50%. 5-летняя ОВ в группе с Ph-В-ОЛЛ, трансплантированных в МОБ-негативном статусе, составила 80%, 5-летняя БРВ в данной группе больных — 70%. Все 3 пациентов с Ph-В-ОЛЛ, которым реализована алло-ТГСК в МОБ-позитивном статусе, развили рецидив заболевания и погибли в течение 1 года (рис. 1, 2) (p < 0,05). В группе трансплантированных в МОБ-негативном статусе (n = 3) с Ph+В-ОЛЛ ни у одного больного не зафиксировано рецидива заболевания, но погиб 1 пациент в течение 1 года после алло-ТГСК от инфекционных осложнений. У 1 пациента с Ph+В-ОЛЛ, трансплантированного в МОБ-позитивном статусе, развился рецидив через 2 месяца после алло-ТГСК.

Заключение. Блинатумомаб в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК является эффективной опцией в лечении пациентов с р/р В-ОЛЛ. Выполнение алло-ТГСК в МОБ-позитивном статусе после терапии блинатумомабом при р/р В-ОЛЛ не позволяет достигнуть благоприятных долгосрочных результатов.

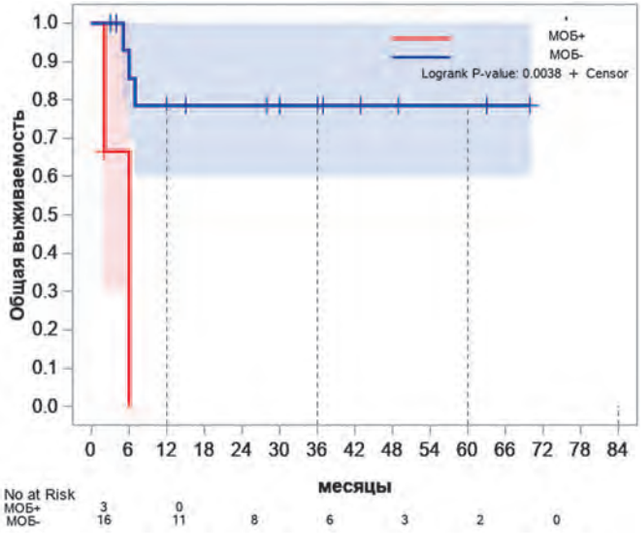


Рис. 1. ОВ у больных с Ph-В-ОЛЛ в зависимости от МОБ-статуса перед алло-ТГСК

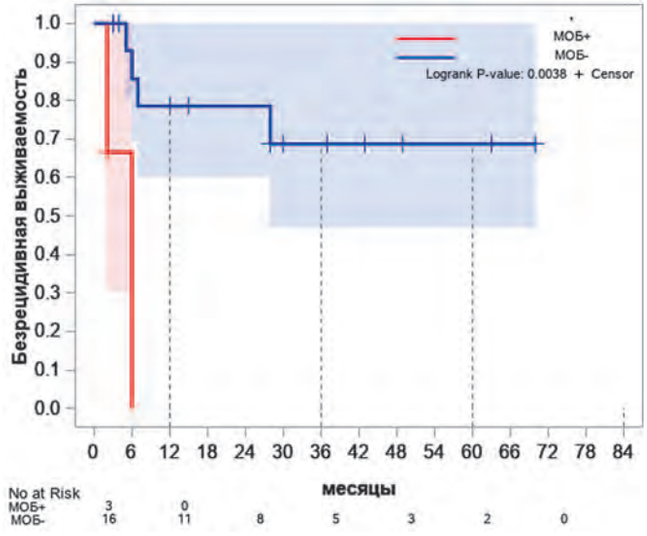


Рис. 2. БРВ у больных с Ph-В-ОЛЛ в зависимости от МОБ-статуса перед алло-ТГСК

Лыскова В.А.[1], Петрова Л.М.[1], Лужнова Н.Н.[1], Ребриков А.Н.[1], Малюшкина Е.С.[1], Романова Е.В.[1], Кузема Е.С.[1], Грекина М.И.[1], Шнайдер А.А.[1], Капорская Т.С.[1], Каретников И.А.[2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У БЕРЕМЕННОЙ

[1]ГБУЗ «ИОКБ»; [2]ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Введение. Развитие острого лейкоза на фоне беременности — редкая клиническая ситуация, встречающаяся с частотой 1:75 000–100 000. На долю острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) приходится около 2/3 всех случаев. Лечение представляет собой сложную терапевтическую задачу, направленную на сохранение жизни матери и плода. Проведение химиотерапии (ХТ) в I триместре сопряжено с высоким риском эмбрио- и тератогенных эффектов (до 85%), тогда как во II и III триместрах риск пороков развития плода не превышает популяционный (3%).

Цель работы. Представить клинический случай успешного лечения ОМЛ, диагностированного у пациентки на позднем сроке беременности.

Материалы и методы. Пациентка М., 28 лет, поступила в гематологическое отделение Иркутской областной клинической больницы на сроке беременности 33–34 недели с жалобами на общую слабость и геморрагические высыпания на коже нижних конечностей. Диагноз ОМЛ верифицирован по данным морфологического, цитохимического (50% бластов с азурофильной зернистостью, палочки Ауэра, MPO+ 100%) и иммунофенотипического исследования костного мозга. Молекулярно-генетическим анализом выявлены мутации в генах *WT1* и *BAALC*. Принято решение о досрочном родоразрешении до начала индукционной ХТ. 01.06.2022 в условиях перинатального центра выполнено плановое кесарево сечение. Послеродовой период протекал без осложнений. Через неделю после операции проведен индукционный курс ХТ по схеме «7 + 3» в полных дозах.

Результаты и обсуждение. Контрольное исследование костного мозга показало 3,4% бластных клеток, что позволило констатировать костномозговую ремиссию. В дальнейшем в соответствии с клиническими рекомендациями проведена консолидирующая и два курса поддерживающей терапии. Учитывая наличие HLA-совместимого родственного донора, 25.05.2023 в гематологическом отделении ГБУЗ «ИОКБ» выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Посттрансплантационный период протекал без тяжелых осложнений. На момент написания тезисов у пациентки сохраняется полная ремиссия заболевания в течение 3 лет. Ребенок развивается соответственно возрасту.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует успешное применение мультидисциплинарного подхода в лечении ОМЛ у беременной. Стратегия, включающая своевременное досрочное родоразрешение с последующей стандартной индукционной и консолидирующей ХТ и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, позволила достичь длительной ремиссии у матери и обеспечить рождение здорового ребенка.

Лямкина А.С., Паздникова Д.В., Войтко М.С., Поспелова Т.И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) — это хроническое миелопролиферативное заболевание системы крови, особенностью которого является раннее и значительное развитие фиброза костного мозга. Отсутствуют локальные данные в г. Новосибирске, что повышает актуальность данной работы, направленной на изучение демографических и клинических характеристик группы, диагностики, тактики и результатов терапии пациентов в регионе.

Цель работы. Оценить эпидемиологические особенности, специфичность диагностики и результаты терапии больных ПМФ в г. Новосибирске.

Материалы и методы. Проведена оценка первичной документации 161 больной ПМФ, состоящих на учете в Городском гематологическом центре ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» г. Новосибирска (женщин 70,2%, мужчин 29,8%). Возраст от 26 до 83 лет (медиана возраста 62,6 года). Молодые больные (до 44 лет) составили 13,3%, среднего возраста (45–49 лет) — 36,1%, пожилые (60–74г.) — 41,9%, более 75 лет — 7,6%. Для оценки результатов терапии и выживаемости в реальной клинической практике выделена группа из 105 больных ПМФ с впервые диагностированным ПМФ с января 2015 г. по июнь 2025 г.

Результаты и обсуждение. Первичная заболеваемость ПМФ в 2024 г. составила 1,05:100 тыс. населения в год. Распространенность составила 6,18:100 тыс. населения. Заболеваемость и распространенность ПМФ в г. Новосибирске не отличается от российских и общемировых данных. Согласно критериям DIPSS к группе низкого риска отнесено 51,4% больных (n = 54), промежуточного-1 — 33,3% (n = 35), промежуточного-2 — 11,4% (n = 12), высокого риска — 3,8% (n = 4). Молекулярное исследование выполнено у 71,6% больных, из них: *JAK2*+ — 41,9%; *CALR*+ — 28,4%; исследованы 2 мутации (негативны) — 2,7%; *MPL*+ — 2,7%; не проведено — у 28,4%. Больные получали терапию 1-й линии гидроксикарбамидом в дозах 10–30 мг на 1 кг массы тела в сутки или интерферон-альфа по 3 млн 3 раза в сутки. На терапии 1-й линии частичный ответ (ЧО) получен у 31,8% больных, полный ответ (ПО) — у 11,8%, общий ответ (ОО) — у 43,6% пациентов, стабилизация — у 18,8%, не получен ответ — у 37,6% больных. Общая выживаемость (ОВ) 5-летняя на 1-й линии терапии составила 94,7%, 10-летняя — 88,2%. При неэффективности или непереносимости терапии 1-й линии назначена терапия 2-й линии руксолитинибом в дозах 30–40 мг в сутки (препарат получают 35 больных из всех групп). На терапии 2-й линии ЧО получен у 31,2% больных, ПО — у 34,3%, ОО достиг 65,5%, стабилизация — 15,0%, не получен ответ — у 19,5% больных. ОВ 5-летняя составила 100%, 10-летняя ОВ — 100%. В целом по группе ОВ 5-летняя составила 96%, 10-летняя — 84%. При этом ОВ у больных из групп низкого и промежуточного-1 риска была достоверно выше, чем у больных из групп промежуточного-2 и высокого риска (ОВ 5-летняя 100 и 83% соответственно, а ОВ 10-летняя — 91 и 70% соответственно). Результаты соответствуют данным в России и в мире.

Заключение. Терапия ПМФ требует индивидуального подхода в зависимости от особенностей клинического течения, группы риска пациента. Раннее распознавание признаков прогрессирования заболевания и своевременное изменение тактики лечения улучшает прогноз и качество жизни больных с ПМФ. Таргетная терапия 2-й линии при неудаче терапии 1-й линии показала высокую эффективность.

Лямкина А.С.[1], Мельниченко Е.В.[2], Поспелова Т.И.[1]

STOP-ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ФАЗЫ АКСЕЛЕРАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА И ТРЕХ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»

Введение. У 40–60% больных ХМЛ, достигших стабильного глубокого молекулярного ответа (ГМО) (МО 4,0–5,0), возможно безопасное прекращение терапии ИТК без возникновения рецидива заболевания (этап ремиссии без лечения (РБЛ)). Для отмены терапии есть ряд противопоказаний, в том числе наличие фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК) в анамнезе. Неудача терапии ИТК одной или двух линий также является неблагоприятным фактором при принятии решения о stop-терапии.

Цель работы. Представить опыт успешной stop-терапии у пациента с противопоказаниями для прекращения лечения (после фазы акселерации ХМЛ и трех линий терапии).

Материалы и методы. Пациент, 1974 г. р. наблюдается с 2006 г. с диагнозом ХМЛ, Ph-позитивный, исходно — хроническая фаза, промежуточная группа риска (SOKAL, ELTS).

Результаты и обсуждение. С 2006 г. больной получал терапию 1-й линии иматинибом в дозе 400–600 мг в сутки. Терапия осложнялась гематологической токсичностью III–IV степени, прием препарата прерывался. Через 6 мес. терапии Ph-хромосома (+) в 60% метафаз, через 12 и далее (в 2007–2008 гг.) Ph-хромосома (+) в 37% метафаз (неудача терапии 1-й линии). В 2009 г. назначен нилотиниб (2-я линия ИТК) в дозе 800 мг в сутки, затем — 400 мг в сутки (эпизоды длительной цитопении). В 2009 г. (через 6 мес. ИТК 2-й линии) — прогресс ХМЛ: Ph+ метафаз 82%, ДХА (47,XY,t(1;2)(p36;p11),t(9;22)(q34;q11),+der(22)), прогрессирование гемобластоза на фоне терапии (ФА ХМЛ). Возможности назначения 3-й линии терапии в регионе не было. В декабре 2010 г. Ph+ клон с дополнительной Ph-хромосомой в 24% метафаз, кариотип 47,XY, t(1,2)(p36;p11),t(9;22)(q34;q11), +der(22)[6]/46,XY[19]. Бластные клетки в миелограмме — 5%. В апреле 2011 г. кариотип 47,XY,t(1;2)p36;p12),t(9;22)q34;q11)/+del22q11[16]/47,XY,t(9;22), +del22q11[5]/46,XY[4], Ph+ клон — 84%. В 2011 г. выявлена мутация G250E(749G>A), уровень 15% (признак неблагоприятного прогноза). Проведено обследование потенциальных доноров КМ, донор не найден. В декабре 2011 г. кариотип 47,XY,t(1;2)p34;p13),t(9;22)q34;q11)[20] (Ph+100%), гематологическое прогрессирование. В январе 2014 г. кариотип 47,XY,?t(1;2)(p34;p13),t(9;22)(q34;q11)[4]/46,XY. С февраля 2014 г. назначен дазатиниб (3-я линия ИТК) в дозе 50–70 мг в сутки (в связи с цитопенией), далее — 100 мг в сутки. Через 6 мес. терапии достигнут полный гематологический и цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ. С апреля 2015 г. получен и сохраняется в течение 10 лет стабильный ГМО (МО 4,0–4,5). Через 6 лет терапии дазатинибом (в январе 2020 г.) появились жалобы на кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, при обследовании выявлен левосторонний гидроторакс, проводилась терапия без успеха, больному предложен перевод на терапию бозутинибом. Больной принял решение прекратить прием ИТК. С декабря 2020 г. прием ингибиторов тирозинкиназы прекращен. Пациент наблюдался в РБЛ согласно существующим рекомендациям. В настоящее время пациент находится в РБЛ в течение 71 месяца, сохраняется ГМО (МО 4,0–4,5) и хорошее качество жизни.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует успешный пример возможности достижения РБЛ у больного из исходно прогностически неблагоприятной группы.

Макарчев А.И.[1], Гимадиев Р.Р.[2], Короткова А.С.[3], Носкова К.К.[1], Луговая Е.О.[1], Чекасина А.А.[1], Щеголев О.Б.[2]

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО АНАЛИЗА И СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ОПИСАНИЯ МИЕЛОГРАММ

[1]ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; [2]ООО «ЛАБХАБ»; [3]ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница»

Введение. Традиционный анализ миелограммы, включающий подсчет клеточного состава, расчет индексов (созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов, лейко-эритробластического отношения) и формирование текстового заключения, представляет собой рутинную, трудоемкую и субъективно зависимую процедуру. Отсутствие единого формата описания может приводить к вариабельности результатов заключений между лабораториями. Внедрение цифровых решений, направленных на автоматизацию расчетов и стандартизацию выдачи заключений, является актуальной задачей современной лабораторной гематологии, позволяющей повысить точность, воспроизводимость и скорость проведения анализа.

Цель работы. Разработка и оценка эффективности специализированного программного обеспечения (ПО), предназначенного для автоматизации процесса анализа миелограмм, минимизации рутинных расчетов и стандартизации формирования текстового заключения.

Материалы и методы. Была разработана компьютерная программа для ЭВМ «Гем-Интеллект» (свидетельство о государственной регистрации № 2025694668) и реализована на веб-платформе: https://med.labhub.online/counters. Для регистрации клеточных элементов костного мозга реализован специализированный интерфейс ввода, где каждой клавише клавиатуры поставлен в соответствие определенный тип клеток, что обеспечивает высокую скорость подсчета. В алгоритм работы программы заложены формулы для автоматического расчета индексов. Все введенные данные автоматически структурируются. Ключевой модуль программы на основе введенного количественного состава генерирует текстовое заключение по заранее заданным шаблонам, соответствующим нормальным и патологическим вариантам кроветворения. Валидация программы проводилась путем сравнения временных затрат параллельного анализа 50 клинических образцов костного мозга цитологом и с использованием данного ПО с последующим сравнением результатов расчетов и заключений.

Результаты и обсуждение. Внедрение ПО позволило существенно оптимизировать рабочий процесс. Время, затрачиваемое на подсчет клеток, ручной расчет индексов и написание описания, сократилось в среднем на 60%. Автоматический расчет полностью исключил арифметические ошибки. Сформированное программой текстовое заключение являлось структурированным, полным, последовательным и соответствовало клиническим данным во всех 50 проверенных случаях. Стандартизация формулировок в заключении минимизировала субъективность описания. Интерфейс ввода с привязкой клеток к клавишам показал высокую эргономичность и сократил количество действий оператора.

Заключение. Разработанное ПО является эффективным инструментом для автоматизации и стандартизации анализа миелограмм. Программа достоверно сокращает временные затраты на обработку одного образца и минимизирует технические ошибки на этапе расчетов. Автоматическое формирование структурированного текстового заключения обеспечивает единый формат выдачи результатов, повышает их воспроизводимость и способствует интеграции данных в цифровую историю болезни. Внедрение данного решения в рутинную практику позволяет оптимизировать трудозатраты специалистов и сфокусироваться на экспертной интерпретации данных.

Малолеткина Е.С.[1], Лазарева О.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ РАННЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В КОМПЛЕКСНОМ АНАЛИЗЕ СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

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

Введение. Интегральный показатель «Ранняя летальность больных с острыми лейкозами (ОЛ)» (РЛ) был предложен для оперативной оценки организации гематологической службы в субъектах РФ [Паровичникова Е.Н., 2022] и используется при комплексном анализе эффективности работы гематологических служб субъектов РФ.

Цель работы. Оценить динамику ранней летальности больных острыми лейкозами и ассоциированные с ней факторы за период 2018–2024 гг.

Материалы и методы. В исследование включены 126 медицинских организаций (МО), в которых проводится индукционная терапия пациентам с ОЛ. Ежегодно МО предоставляли информацию о количестве пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛ, количестве пролеченных пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛ, количестве пациентов, умерших на этапе индукционной терапии ОЛ (в течение первых 60 дней) с учетом возраста, нозологической формы и года установления диагноза. Показатель РЛ рассчитывался как отношение количества пациентов, умерших на этапе индукционной терапии, к общему количеству пролеченных пациентов с данной нозологией. Для анализа динамики ранней летальности использовали смешанные линейные регрессионные модели.

Результаты и обсуждение. Для анализа все МО были разделены на 2 группы по среднему количеству пролеченных в год пациентов с ОЛ моложе 60: меньше 20 — 1-я группа (82%) и больше 20 — 2-я группа (18%). В 1-й группе МО значение показателя РЛ практически неизменно, во 2-й группе значимо снизилась ($p = 0,02$) (рис. 1А). В 1-й группе в среднем показатели РЛ пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) за анализируемый период выше, кроме этого, наблюдаемая временная динамика различна. Разница показателя РЛ пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) между группами незначительна и нет значимой динамики в исследуемом временном диапазоне (рис. Б). Визуальный анализ временных изменений показателя РЛ по обеим нозологиям показывает значительную вариабельность как между отдельными МО, так и во времени. При этом в комплексной оценке региональных служб используется анализ индивидуальных динамик по каждой МО, так как существенные изменения показателя РЛ являются индикатором значимых изменений в инфраструктурной или административной составляющей МО, в доступности ключевых методов исследований, кадровом и лекарственном обеспечении, а если показатели РЛ равны или очень близки к 0, это может свидетельствовать о наличии реальной селекции пациентов либо на «входе», либо в процессе проведения индукционной терапии.

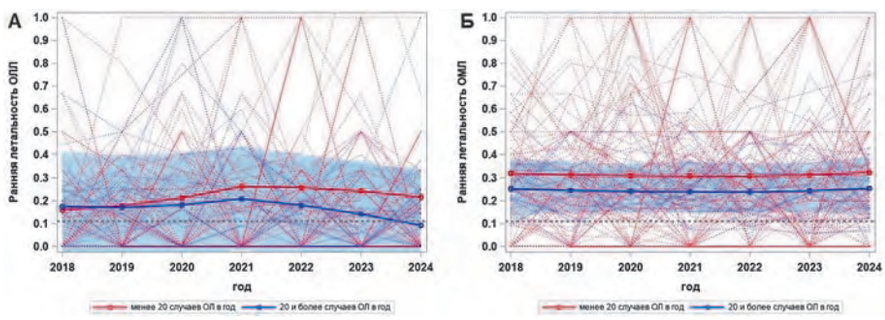


Рис. Динамика показателя ранней летальности больных с острым лимфобластным лейкозом (А) и больных с острым миелоидным лейкозом (Б)

Заключение. Для получения надежных и достоверных сравнительных выводов о динамике показателя РЛ оценивать влияние различных субъективных и объективных факторов желательно либо ограничиваться анализом МО с относительно большим количеством пролеченных пациентов (более 20 человек за год), либо

агрегировать изучаемые объекты, например по регионам. При этом анализ индивидуальных динамик показателя РЛ по МО может являться индикатором для детального изучения причин изменения РЛ с учетом всех сопутствующих факторов.

Малолеткина Е.С.[1], Лазарева О.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РФ

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

Введение. Одним из основных элементов обеспечения качества оказания медицинской помощи (триада Донабедиана) является Процесс, что делает маршрутизацию пациента важной составляющей лечебного процесса на разных уровнях оказания медицинской помощи (МП) (федеральный, региональный, внутриучрежденческий). Каждый этап маршрутизации пациента должен быть утвержден документом (нормативный правовой акт (НПА), стандартная операционная процедура), однако до недавнего времени нормативное регулирование маршрутизации пациентов с ЗСК на региональном уровне носило выборочный характер.

Цель работы. Проанализировать динамику утверждения НПА, регламентирующих оказание МП взрослому населению с заболеваниями системы крови (ЗСК) в субъектах РФ (НПА по гематологии).

Материалы и методы. Проведена оценка НПА всех субъектов РФ (89) за период 2019–2025 гг. Для НПА по гематологии были определены основные составляющие, отражающие ключевые стороны маршрутизации/гематологической помощи: перечни видов МП, наименование медицинских организаций (МО), кодов МКБ-10, функции и задачи МО, описание преемственности между МО, диспансерное наблюдение, ведение учета пациентов с ЗСК, выписка рецептов, схема маршрутизации пациентов и биоматериала. В целях организационно-методической помощи специалистами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России совместно с ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России были разработаны Методические рекомендации по подготовке региональных НПА по организации маршрутизации пациентов при оказании МП взрослому населению по профилю «гематология» (Малолеткина Е.С. и др., 2023) и внедрены в работу органов исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья (ОИВ).

Результаты и обсуждение. В первый год работы Центра в роли НМИЦ (2019 г.) только 49 (58%) из 85 субъектов РФ имели НПА по гематологии. В 36 субъектах РФ (42%) НПА по гематологии отсутствовал по разным причинам: в 5 (14%) был на стадии разработки, 7 (19%) предоставили НПА по организации оказания МП по онкологии с частичным упоминанием о маршрутизации пациентов с опухолевыми ЗСК, в 4 (11%) регламентировал только стационарный этап оказания специализированной МП, в 1 субъекте НПА был посвящен только гемофилии, а в остальных 19 (53%) оказание МП осуществлялось согласно нескольким НПА, регламентирующим определенный этап или вид МП. Ни один из НПА не содержал всей необходимой информации о маршрутизации профильных пациентов, а также логистике биологического материала. Только в 10 (19%) субъектах РФ НПА по гематологии наиболее полно отражали организацию оказания профильной помощи. При участии сотрудников НМИЦ гематологии к концу 2025 г. НПА утверждены в 84 субъектах РФ, включая новые субъекты РФ (ст. 65 Конституции РФ, 2022), в 30 проведена актуализация НПА, в 15 требуется актуализация.

Заключение. Утверждение и актуализация НПА — юридический инструмент обеспечения качества оказания МП, от полноты и определенности которого зависит эффективность маршрутизации. Актуализация НПА осуществляется при всех организационных изменениях в системе оказания профильной МП с обязательным размещением на официальных сайтах ОИВ для обеспечения публичности и доступности информации заинтересованным лицам.

Мамаев А.Н.[1], Кошеед И.В.[2], Кудинов А.В.[1], Рудакова Д.М.[2], Момот А.П.[1]

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ ПЕПТИДОМ Gly-Pro-Arg-Pro

[1]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

Введение. Аминокислотная последовательность олигопептида Gly-Pro-Arg-Pro соответствует части N-концевой цепи Aα фибриногена. Известно, что за счет связывания с доменом D молекулы фибриногена этот олигопептид ингибирует ранние этапы полимеризации фибрина. Ранее было показано, что данный олигопептид ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом (АДФ), однако особенности действия его на тромбоциты на сегодняшний день не расшифрованы.

Цель работы. Изучить влияние олигопептида Gly-Pro-Arg-Pro на функциональную способность плотных гранул и агрегационную функцию тромбоцитов.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 практически здоровых лиц, у которых показатели агрегационной функции были в пределах физиологической нормы. Для оценки функциональных свойств тромбоцитов использовали проточную цитометрию и световую агрегометрию. При помощи проточного цитометра «CytoFLEX» («Beckman Coulter», США) оценивали влияние Gly-Pro-Arg-Pro на функциональную способность плотных гранул накапливать и высвобождать мепакрин. При помощи световой агрегометрии на агрегометре «Chrono-log 490» («Chrono-log corp.», США) изучали влияние этого олигопептида на способность агонистов (аденозиддифосфат — АДФ, адреналин, коллаген, ристоцетин, арахидоновая кислота) вызывать агрегацию тромбоцитов до и после добавления исследуемого пептида.

Результаты и обсуждение. После добавления олигопептида Gly-Pro-Arg-Pro в богатую тромбоцитами плазму обнаружено значимое снижение показателя степени агрегации тромбоцитов в присутствии адреналина (32,1 ± 2,9%) и АДФ (38,8 ± 3,1%). Влияние на агрегацию, индуцируемую коллагеном, было менее выражено и значительно варьировало, при этом не было отмечено какого-либо значимого смещения показателя степени агрегации тромбоцитов в присутствии арахидоновой кислоты (74,2 ± 5,3%) и ристоцетина (82,5 ± 7,9%). Кроме того, при исследовании функциональной способности плотных гранул тромбоцитов было найдено снижение экспрессии мепакрина в присутствии изучаемого олигопептида.

Заключение. Олигопептид Gly-Pro-Arg-Pro обладает влиянием не только на процесс свертывания крови (ингибируя полимеризацию фибрина-мономера), но и значимо снижает агрегацию тромбоцитов под действием АДФ и адреналина и наряду с этим замедляет реакцию высвобождения из плотных гранул кровяных пластинок.

Мамаев Н.Н., Крылова Я.В., Шакирова А.И.

ОРИГИНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ДАННЫЕ О ФРАКЦИЯХ BAALC- И WT1-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ГСК И ЛИНЕЙНО-ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ КЛЕТКАХ-ПРЕДШЕСТВЕННИКАХ, НАЦЕЛЕННАЯ НА ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ОМЛ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИХ РЕЦИДИВОВ В СТАНДАРТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

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

Введение. Углубленное изучение в клинике ранее открытого феномена «несоответствия гиперэкспрессии гена *WT1* низкому содержанию бластных элементов» в тестируемых аспиратах костного мозга (КМ) [Cilloni et al., 2002; Cardoni et al., 2009, Гудожникова Я.В. и др., 2019] приблизительно у трети леченых больных ОМЛ позволило выделить в общей массе *WT1*-экспрессирующих клеточных элементов новый класс линейно дифференцированные гемопоэтических предшественников (рис.).

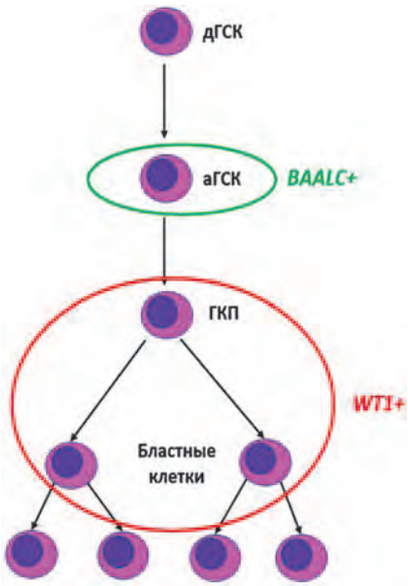


Рис. Схематическое представление клеточных областей, маркируемых панспецифическими генами *BAALC* и *WT1*, что позволяет: а) оценивать эффективности терапии у больных ОМЛ на уровне ранних гемопоэтических клеток-предшественниц; и б) распознавать их рецидивы, в том числе индуцированные с помощью WT1-э л-д ГКП

Цель работы. Обосновать наличие в гемопоэзе WT1-экспрессирующих частично-дифференцированных гемопоэтических клеток предшественниц (WT1-э л-д ГКП) и активно использовать этот параметр в смешанной когорте больных с CBF+ и с FLT3-мутированными вариантами ОМЛ для разработки молекулярной панели оценки эффективности проводимой терапии и для ранней диагностики альтернативных к BAALC-э ГСК рецидивов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на смешанной когорте больных с CBF+ (n = 63), EVI1+ (n = 22) и с *FLT3*-мутированными (n = 51) вариантами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Уровни экспрессии генов *BAALC* и *WT1* определяли методом к-ПЦР в режиме реального времени, а порогами для разграничения высоких и низких уровней экспрессии стали 31% и 250 копий РНК/10^4 копий гена ABL соответственно.

Результаты и обсуждение. У 70% больных с CBF+ вариантами ОМЛ были отмечены отличные эффекты терапии по протоколу 7 + 3 уже на первых курсах, что позволило отказаться от проведения закрепляющих этот эффект ТГСК. Успех терапии больных с *FLT3*-мутированными вариантами ОМЛ был скромнее (p < 0,05), что ставило лечащих врачей перед необходимостью закреплять эффект химиотерапии ТГСК приблизительно у четверти пациентов. Повышенная экспрессия уровней гена *WT1* ассоциируется с низким содержанием бластных элементов в тестированных образцах КМ приблизительно у трети обследованных больных, что может быть дополнительным аргументом в пользу наличия в этих клеточных популяциях, помимо бластных элементов, каких-то других WT1-э кроветворных клеток. Полученные данные показывают, что «феномен несоответствия» имел место не только у взрослых пациентов (n = 32), но и у детей (n = 11) от 7 месяцев до 18 лет, причем уровни экспрессии гена *WT1* у этих пациентов варьировали от 322 до 3078 и от 3693 до 27 923 копий/10^4 копий гена ABL1 (медианы 1036 и 8076×10^4 копий соответственно). В то же время содержание бластных элементов в аспиратах КМ было относительно низким (1,4–18,8%). Именно эта повторяющаяся в клинике ситуация содействовала возникновению данной молекулярной панели для оценки эффективности терапии у больных ОМЛ, основанной на серийном измерении уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1* методом к-ПЦР.

Заключение. Использование оригинальной молекулярной диагностической панели, основанной на серийном измерении уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1* вкупе с определением содержания бластных элементов в тестируемых аспиратах КМ, представляется перспективным как в научном, так и в практическом плане.

Мамонов В.Е., Авербух О.М., Новиков В.А., Сысоева Е.П., Лукина Е.А.

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТРАЯ СУБДУРАЛЬНАЯ ГЕМАТОМА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТКИ С ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИЕЙ И ТРОМБОЗОМ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

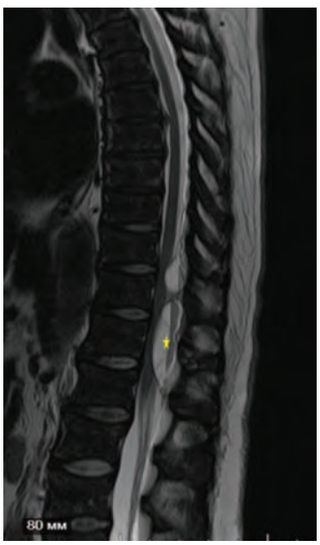


Рис. 1. МРТ в Т2 ВИ грудного отдела позвоночника, сагиттальный срез. СЭГП отмечена звездочкой

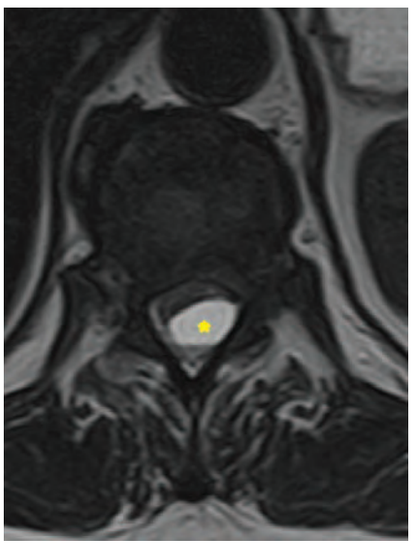


Рис. 2. МРТ в Т2 ВИ грудного отдела позвоночника, аксиальный срез. СЭГП отмечена звездочкой

Введение. Частота спонтанных эпидуральных гематом позвоночника (СЭГП) составляет 0,1 случая на 100 000 человек в год, что составляет менее 1% причин стеноза спинномозгового канала. Развитие СЭГП может быть связаны с патологией гемостаза или артериовенозными мальформациями. СЭГП проявляются острой болью в месте кровоизлияния и нарастанием неврологического дефицита, обычно требует срочной хирургической декомпрессии позвоночного канала и в некоторых случаях стабилизации транспедикулярной системой. СЭГП мало описаны в литературе.

Цель работы. Демонстрация случая успешного хирургического лечения острой СЭГП у пациента с заболеванием системы крови.

Материалы и методы. Пациентка 48 лет, диагноз: «Парциальная красноклеточная аплазия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией G лямбда 13 г/л. Посттрансфузионный гемохроматоз. Наследственная тромбофилия (гомозиготная мутация гена *МТГФР*). Ожирение 1-й степени (ИМТ 32)». По поводу неокклюзирующего (около 50%) тромбоза нижней полой вены на уровне ворот печени пациентка в течение 14 дней получала непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в дозе 1500 Ед в час с достижением целевых показателей АЧТВ 1,5–2 N.

Результаты и обсуждение. На фоне гепаринотерапии спонтанно в ночное время отмечено развитие острой боли в грудном отделе позвоночника с прогрессирующим нарастанием нижнего парапареза.

В коагулограмме отмечено удлинение АЧТВ до 3 N. Через 10 часов после развития острой неврологической симптоматики выполнена МРТ позвоночника, которая выявила эпидуральную гематому спинномозгового канала на уровне Th10–L1, размерами 100×15 мм в острейшей стадии (рис. 1 и 2, СЭГП отмечена звездочкой). Отмена терапии гепарином не привела к регрессу неврологической симптоматики, напротив, неврологический дефицит прогрессивно нарастал. После восстановления показателей плазменного гемостаза через 6 часов после прекращения инфузии гепарина (через 16 часов после появления первых симптомов) выполнена левосторонняя гемиламинэктомия Th10–Th12 позвонков, удаление субдуральной гематомы. Дополнительная стабилизация позвоночника не проводилась. При ревизии субдурального пространства источник кровотечения не был выявлен. В раннем послеоперационном периоде отмечен полный регресс неврологического дефицита. Пациентка активизирована через 72 часа после операции. Постоянная инфузия гепарина более не проводилась, была назначена комбинированная антикоагулянтная и дезагрегантная терапия эноксапарином натрия 0,4 мл/сут. и клопидогрелем 75 мг/сут. с дальнейшим назначением постоянной терапии апиксабаном 2,5 мг × 2 раза в сутки.

Заключение. Длительная внутривенная инфузия гепарина может осложняться развитием СЭГП. Ранняя диагностика и экстренная декомпрессия спиномозгового канала позволяют добиться полного регресса неврологических осложнений СЭГП в кратчайшие сроки. При СЭГП гемиламинэктомия позволяет выполнить удаление гематомы и достичь полноценной декомпрессии без дополнительной стабилизации позвоночника.

Манаева И.Н.[1], Бондарчук Ю.А.[1], Момот А.П.[2], Мамаев А.Н.[2], Шахматов И.И.[1]

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ ИРИСИНА, CCL11, СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У КРЫС

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Значительное место в патогенезе заболеваний, ассоциированных с возрастом (болезнь Альцгеймера и Паркинсона, поражения сердечно-сосудистой системы), отводят белкам ирисин и CCL11. Нарушения в функционировании микроциркуляторного русла и системы гемостаза являются первопричиной многих возрастных патологий сердечно-сосудистой системы. Для профилактики и предотвращения болезней старости необходимо установить особенности микроциркуляции и системы гемостаза стареющего организма, а также взаимосвязь этих систем с белками, оказывающими влияние на процессы старения.

Цель работы. Оценить уровень ирисина, CCL11, системы гемостаза и состояние микроциркуляторного русла у старых крыс.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar, разделенных на две группы. Контрольную группу составили 20 молодых особей в возрасте пяти месяцев со средней массой 280,0 ± 20 г, в опытную группу вошли старые двадцатимесячные животные, имевшие массу 535,0 ± 20 г. Экспериментальные животные не подвергались никаким воздействиям. Для исследования показателей микроциркуляторного русла использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с анализом амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока на аппарате ЛАКК-02 (НПО «Лазма», Россия). Забор крови для оценки показателей крови осуществляли после предварительной наркотизации (внутрибрюшинное введение раствора телазола из расчета 14 мг/кг массы). Содержание белков ирисина и CCL11 выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp (США) на аппарате «Chem Well» (США). Показатели системы гемостаза оценивались с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) на коагулометрах «Минилаб» (Россия) и «Trombostat-2» (Германия). Для статобработки результатов исследования использовали непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Концентрация ирисина у старых животных снижалась на 44%, в то время как уровень CCL11 возрастал на 169% по сравнению с контролем. В опытной группе регистрировалось повышение агрегационной функции тромбоцитов на 14% при неизменном их количестве, а также гиперкоагуляция на внутреннем пути активации плазменного гемостаза. Установлена отрицательная корреляционная связь между хемокином CCL11 и фибриногеном (–0,685) у старых крыс. Зафиксировано снижение антикоагулянтной активности плазмы на 19% при одновременной активации фибринолиза. Со стороны микроциркуляторного русла выявлено снижение показателя микроциркуляции на 7% и флакса — на 46%. Зарегистрировано снижение активных факторов регуляции микрокровотока (эндотелиальные волны — на 20%, вазомоторные волны — на 29%) наряду с увеличением влияния пассивных факторов модуляции (дыхательные — на 144%, пульсовые волны — на 278%).

Заключение. Установлено отрицательное влияние возраста на уровень ирисина и CCL11. С увеличением возраста у животных регистрируется склонность к развитию состояния тромботической готовности на фоне спазма мелких артерий и застойных явлений в микроциркуляторном русле.

Мангасарова Я.К.[1,2], Доржиева Р.В.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Барях Е.А.[3], Михайлова Н.Б.[4], Нестерова Е.С.[1], Марголин О.В.[1], Белкина Д.С.[1], Ушаева Т.Р.[1], Кравцова А.А.[1], Фастова Е.А.[1], Багова М.О.[1], Красильникова И.В.[1], Магомедова А.У.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

НИВОЛУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (NCT06188676)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; [4]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — редкий подтип агрессивных В-клеточных лимфом, доступны результаты лишь двух рандомизированных исследований. Несмотря на общую выживаемость (ОВ) >90% на терапии R-DA-EPOCH, до 20% больных не достигают полной ремиссии (ПР) заболевания после индукции, что требует проведения высокодозной химиотерапии (ХТ) и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови. Ингибиторы иммунных контрольных точек (иИКТ) продемонстрировали эффективность при рецидивах/рефрактерных формах ПМВКЛ, однако их роль в первой линии в комбинации с ХТ не изучена.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность фиксированной низкой дозы ниволумаба (40 мг) в комбинации с R-DA-EPOCH у пациентов с впервые диагностированной ПМВКЛ.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование II фазы, выполненное в России с июля 2022 по декабрь 2024 г. В исследование включено 60 пациентов, рандомизированных 1:1 в группы: R-DA-EPOCH и Nivo-R-DA-EPOCH. Ветви были сбалансированы по основным клинико-лабораторным показателям. Ответ оценивался после 2, 4 и 6 циклов по критериям Deauville. При достижении ПР после 2 циклов и подтверждении после 4 циклов выполнялась повторная рандомизация (2:1) для определения продолжительности лечения (рис. 1). Лучевая терапия в протокол не включалась. Исследование предусматривало стоп-критерий безопасности: прекращение набора при регистрации ≥3 неблагоприятных событий (смерть, жизнеугрожающая токсичность или прогрессия) в любой из терапевтических ветвей. Токсичность оценивалась по CTCAE v5.0. Бессобытийная

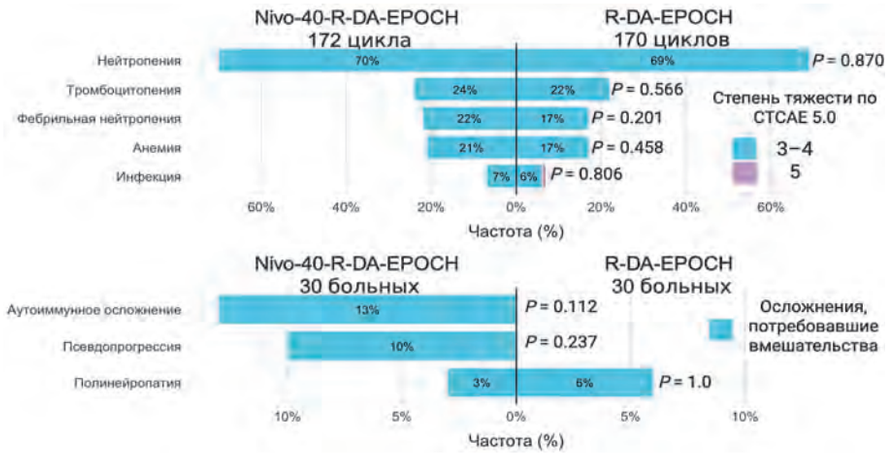


Рис. 1. Схема дизайна исследования и распределение пациентов по рандомизациям и ответам

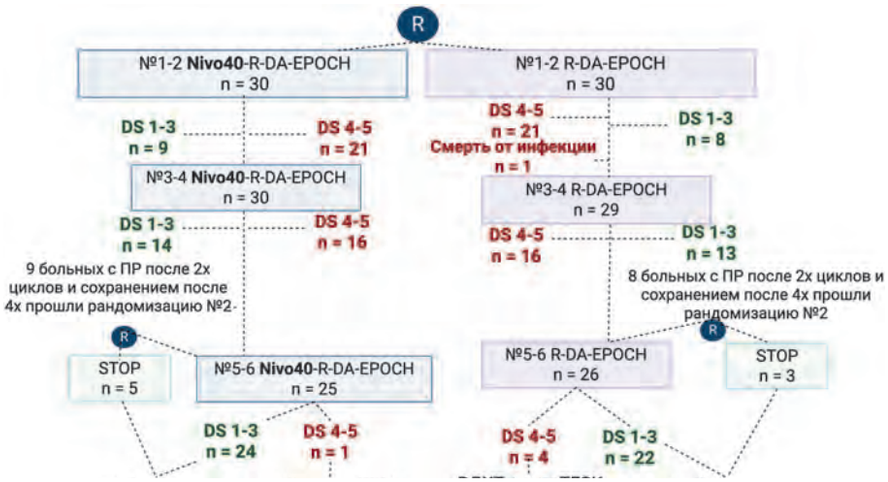


Рис. 2. Клинически значимые токсические реакции и иммунные осложнения, потребовавшие вмешательства, в группах R-DA-EPOCH и Nivo-R-DA-EPOCH

выживаемость (БСВ) рассчитывалась от начала лечения до рецидива, прогрессии, смены терапии или смерти.

Результаты и обсуждение. ПР после индукции была достигнута у 83% пациентов на протоколе R-DA-EPOCH и 97% на Nivo-R-DA-EPOCH (p = 0,097). После двух циклов ПР выявлена у 17 пациентов, из которых 8 рандомизированы на прекращение терапии после 4 циклов (5 Nivo-R-DA-EPOCH, 3 R-DA-EPOCH). Во всех случаях сохранена стойкая ПР при дальнейшем наблюдении. При медиане наблюдения 28 месяцев 2-летняя БСВ на ветви R-DA-EPOCH 83%, а на ветви Nivo-R-DA-EPOCH — 97% (p = 0,094). В группе R-DA-EPOCH зарегистрировано 2 летальных исхода (инфекция и прогрессия), на протоколе Nivo-R-DA-EPOCH смертей не было (p = 0,246). Таким образом, в группе R-DA-EPOCH выявлено >3 событий, подпадающие под стоп-критерий протокола, и исследование было досрочно прекращено. Профиль токсичности был сопоставим (p > 0,05); аутоиммунные осложнения отмечены у 13% пациентов, псевдопрогрессирование — у 10% в группе Nivo-R-DA-EPOCH (рис. 2).

Заключение. Добавление ниволумаба к R-DA-EPOCH в первой линии ПМВКЛ снижает частоту перехода на 2-ю линию терапии при приемлемой переносимости. Впервые продемонстрирована возможность деэскалации лечения до 4 циклов у пациентов с ранней ПР. Досрочное прекращение исследования ограничивает интерпретацию данных, однако результаты подтверждают целесообразность дальнейшего изучения протокола Nivo-R-DA-EPOCH и стратегии ранней деэскалации терапии в более крупных когортах.

Маргарян М.З., Токмакова К.А., Хичева Г.А., Купряшов А.А.

СВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ С ОБЪЕМОМ КРОВОПОТЕРИ У БОЛЬНЫХ С ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ НА ВОСХОДЯЩЕЙ И ДУГЕ АОРТЫ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. Операции на восходящей аорте сопровождаются выраженной кровопотерей, в связи с чем оценка состояния системы гемостаза является актуальной задачей. В данном исследовании показана динамика параметров тромбоэластографии, выполненной в раннем постперфузионном периоде.

Цель работы. Определить ценность ТЭГ в прогнозе тяжести кровопотери.

Материалы и методы. В проспектовое обсервационное исследование включено 40 больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу аневризмы или расслоения восходящей аорты. Параметры гемостаза оценивались методом тромбоэластографии (ТЭГ) в пяти точках: после индукции анестезии, перед завершением искусственного кровообращения до инактивации гепарина (каолин + гепариназа), после инактивации гепарина и через 12 часов после завершения операции

Результаты и обсуждение. 23,1% (9 человек) пациентов характеризовались явлениями гипокоагуляции после инактивации гепарина и 33,3% (13 пациентов) — через 12 часов после операции. Большинство значений ТЭГ после инактивации гепарина соответствовало референсному диапазону. Выраженность угнетения свертывания крови определена в течение первых 12 часов после операции. Величины угла α (α3 = 21,908 + 0,71×MA2), максимальной амплитуды (MA3 = 17,1786 + 0,72×MA2) и модуля упругости сгустка (G3 = 2,252 + 0,754×G2) после инактивации гепарина может быть спрогнозирована на основании результатов теста (каолин + гепариназа), выполненного до применения протамина сульфата.

Заключение. К моменту завершения искусственного кровообращения после операций на восходящей аорте состояние системы свертывания крови у большинства больных соответствует нормо- или гиперкоагуляции. Тяжесть кровопотери не зависит от состояния гемостаза и определяется иными факторами. Гипокоагуляционные изменения ТЭГ нарастают в течение первых часов после операции, что обусловлено явлением аутогепаринизации плазмы. Тромбоэластография с гепариназой, выполненная до инактивации гепарина, с высокой вероятностью позволяет предсказать дефицит субстратов свертывания в постперфузионном периоде.

Маркелов В.В.[1], Гавриленко А.Н.[1], Осипов Ю.С.[2], Синкевич А.А.[3], Хасанова Н.А.[4], Зюзгин И.С.[5], Колесникова М.А.[6], Чекалов А.М.[1], Залялов Ю.Р.[1], Скиба Я.Б.[1], Федорова Л.В.[1], Кондакова Е.В.[1], Гусак А.А.[1], Лилия С.В.[1], Лепик К.В.[1], Байков В.В.[1], Михайлова Н.Б.[1], Кулагин А.Д.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЛИМФОМ ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ОБЛАСТЕЙ

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [3]ГБУЗ «ККБ № 1»; [4]ГБ № 31; [5]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; [6]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Прогноз у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими (р/р) формами лимфом иммунопривилегированных областей (ЛИО) с первичным (ПЛЦНС) или вторичным поражением центральной нервной системы (ВЛЦНС) неутешительный. Общепринятых стандартов для таких ситуаций не существует. Однако биологические характеристики ПЛЦНС и ЛСПЦНС предполагают целесообразность применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

Цель работы. Оценить эффективность иммунотерапии на основе ниволумаба у пациентов с р/р ЛИО.

Материалы и методы. В исследование за период с 2017 по 2025 год включено 35 взрослых пациентов с р/р ЛИО: ПЛЦНС (*n* = 25,71%), ВЛЦНС (*n* = 9,26%) и 1 — первичная тестикулярная лимфома с вовлечением ГМ (*n* = 1,3%). Ключевые характеристики пациентов и заболевания на момент начала терапии ниволумабом представлены в таблице. Все пациенты имели активное поражение структур ЦНС: ГМ (*n* = 33,94%), СМ (*n* = 1,3%), ГМ + СМ (*n* = 1,3%). Терапия ниволумабом использовалась в следующих режимах: у 22 пациентов (63%) — в монорежиме, в комбинации с таргетной терапией (ибрутиниб, леналидомид, полатузумаб ведотин) — у 7 пациентов (20%), в комбинации с химиотерапией (режим DeVIC, темозоломид, бендамустин) — у 6 пациентов (17%). Медиана количества циклов терапии ниволумабом составила 5 (1–29).

Результаты и обсуждение. В общей группе пациентов объективный ответ (ОО) после терапии ниволумабом был достигнут у 18 пациентов (51%), полный ответ (ПО) — у 14 (40%). В группе монотерапии ОО и ПО наблюдался у 10 (45%) и 9 (41%) пациентов. В группе комбинированных режимов ОО и ПО зафиксирован у 8 (62%) и 5 (38%) пациентов. Достижение ОО и ПО в группе ПЛЦНС констатировано у 13 (50%) и 10 пациентов (38%), а в группе ВЛЦНС — у 5 (56%) и 4 (44%) пациентов соответственно. При медиане наблюдения 32 мес. (2,5–72) 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 34% (95% ДИ 20–56), медиана ОВ — 15,5 мес.; 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 20% (95% ДИ 10–42), медиана ВБП — 3,8 мес. (рис.). Не было выявлено различий в показателях 3-летней ОВ и ВБП между пациентами, которые получали ниволумаб в монорежиме или в комбинации: 37% против 27% (p = 0,56) и 26% против 10% (p = 0,46) соответственно. Показатели 3-летней ОВ и ВБП между пациентами с ПЛЦНС и ВЛЦНС также были сопоставимы: 32% против 40% (p = 0,63) и 22% против 14% (p = 0,90) соответственно. В группе пациентов, которые достигли ОО, 3-летняя ОВ составила 50% (95% ДИ 30–83), медиана — 28 мес., 3-летняя ВБП — 31% (95% ДИ 15–67), медиана — 19 мес. Консолидацию после терапии ниволумабом получили 9 пациентов (50%) с ОО: 7 — аутологичную трансплантацию стволовых клеток, 2 — тотальное облучение головного мозга. Среди них показатели 3-летней ОВ и ВБП равнялись 50 и 42% соответственно. Иммунные нежелательные явления 3–4-й степени были выявлены у 1 пациента (3%).

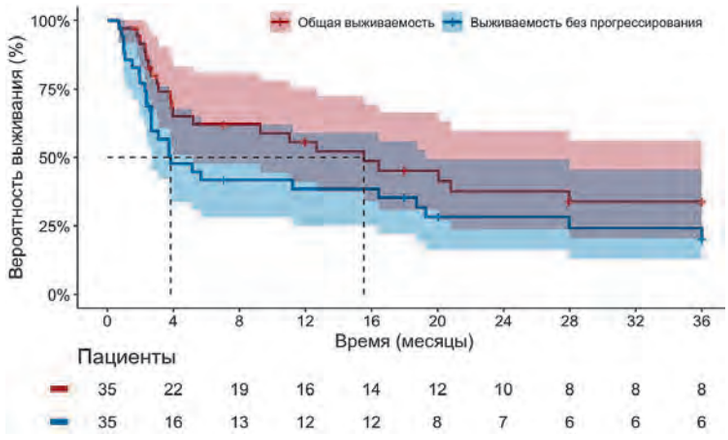


Рис. Результаты выживаемости в общей группе пациентов

Заключение. Применение ниволумаба у пациентов с р/р формами ЛИО продемонстрировало эффективность и безопасность. Вариант поражения ЦНС, первичный или вторичный, не влиял на частоту достижения ответа и выживаемость. Самые высокие показатели выживаемости наблюдались среди пациентов, которые на фоне терапии ниволумабом достигли ответа и получили консолидирующую терапию.

Таблица. Ключевые характеристики пациентов и заболевания

Характеристики	*n* = 35 (100%)
Пол	
Мужской	16 (46%)
Женский	19 (54%)
Возраст на момент начала терапии, медиана (диапазон)	51 (21–69)
ECOG-статус	
ECOG 1	16 (46%)
ECOG ≥ 2	19 (54%)
ВИЧ-позитивный статус	4 (11%)
Риск по шкале MSKCC	
Низкий	5 (14%)
Промежуточный	22 (63%)
Высокий	8 (23%)
Гистологический вариант	
ДВККЛ	32 (91%)
ПМВКЛ	1 (3%)
ВКЛВСЗ	1 (3%)
ПТКЛ NOS	1 (3%)
Количество предшествующих линий терапии, медиана (диапазон)	1 (1–5)
Терапия на основе высокодозного метотрексата в анамнезе	32 (91%)
Ауто-ТГСК в анамнезе	3 (9%)
Тотальное облучение головного мозга в анамнезе	7 (20%)
Статус ответа на момент начала терапии ниволумабом	
Частичный ответ	7 (20%)
Стабилизация заболевания	10 (29%)
Прогрессирование заболевания	18 (51%)

Марченко Я.М., Мурзабекова М.А., Лесечко И.В., Тяско С.Ю., Михайлова П.В., Зубцова О.А., Каракулов А.О., Зубенко А.Е., Джазаева С.Д., Пчелкина С.Я.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ С 2022 ПО 2024 ГОД

ГБУЗ СК «СККОД»

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — самый частый вид лейкоза у взрослых лиц. Несмотря на то что ХЛЛ до сих пор считается неизлечимым, существенные изменения в подходах лечения и появление новых таргетных препаратов кардинально изменили естественное течение заболевания с улучшением эффективности лечения.

Цель работы. Изучить эпидемиологические, клинические характеристики и терапевтические исходы в популяции пациентов с ХЛЛ Ставропольского края.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 237 пациентов с ХЛЛ, состоявших на учете в ГБУЗ СК «СККОД» в период с 2022 по 2024 год. Проанализированы показатели заболеваемости, демографические характеристики, стадия заболевания по Binet, сопутствующая патология на момент диагноза. Эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями iwCLL 2018.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость ХЛЛ в Ставропольском крае демонстрировала тенденцию к росту: 3,1

на 100 000 населения в 2022 году, 3,4 — в 2023 году и 4,4 — в 2024 году. Медиана возраста на момент установления диагноза составила 62,7 года. Соотношение мужчин и женщин — 129 (54,4%) и 108 (45,6%) соответственно. Распределение по стадиям Binet: стадия A — 56 пациентов (23,6%), стадия B — 156 (65,8%), стадия C — 25 (10,6%). Наиболее распространенной сопутствующей патологией были заболевания сердечно-сосудистой системы (рис.). На момент анализа 45,5% пациентов не требовали терапии и находились под динамическим наблюдением. Терапия была инициирована 129 пациентам. Структура терапии и ответ на лечение представлены в таблице. В первой линии доминировал режим FCR (46% пациентов) с частотой общего ответа 82%. Режим BR применялся у 14% пациентов с частотой общего ответа 44%. Терапия хлорамбуцилом с ритуксимабом/преднизолоном или без них (31% пациентов) была ассоциирована с низкой эффективностью (частичная ремиссия у 20%). Таргетная терапия ингибиторами BTK и Bcl-2 (±анти-CD20) назначена 11 пациентам (8%) с факторами неблагоприятного прогноза. У всех пациентов достигнут хороший ответ. Терапия второй линии потребовалась 76 пациентам (медиана времени до прогрессии 1–3 года). Отмечалось снижение доли химиоиммунотерапии (FCR — 22%, BR — 33%) и увеличение применения таргетных препаратов (26%). Эффективность химиоиммунотерапии не превышала 50%, в то время как для таргетной терапии частота общего ответа приближалась к 100%. Терапия третьей и последующих линий (26 и 10 пациентов соответственно) была эффективна только при использовании режимов на основе ингибиторов BTK и Bcl-2.

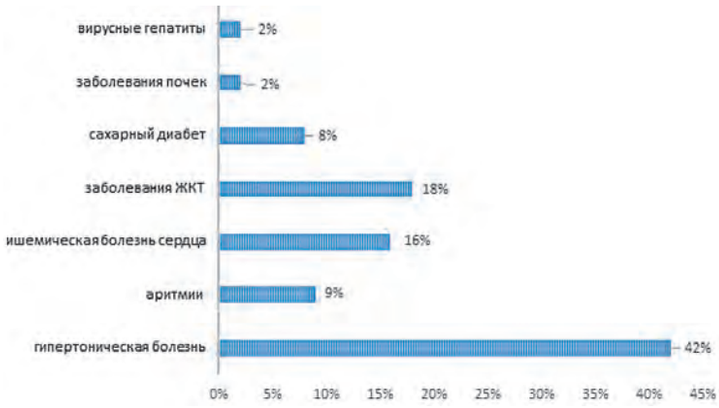


Рис. Структура сопутствующей патологии у пациентов с ХЛЛ

Заключение. 1. ХЛЛ в популяции Ставропольского края характеризуется высокой частотой встречаемости в пожилом возрасте, с преобладанием стадии B и высокой распространенностью сердечно-сосудистой патологии. 2. Анализ терапевтических опций демонстрирует крайнюю гетерогенность течения ХЛЛ и зависимость эффективности лечения от биологии заболевания. 3. Низкая эффективность режимов химиоиммунотерапии у пациентов с прогностически неблагоприятными факторами и высокая эффективность таргетной терапии во всех линиях лечения подчеркивают необходимость раннего стратифицированного подхода к выбору лечения.

Таблица. Структура терапии и ответ на лечение пациентов с ХЛЛ

Линии терапии	Схема терапии	Ответ на терапию			
		Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессия
I линия (*n* = 129)	FCR (*n* = 60)	24 (40%)	25 (42%)	4 (6%)	7 (12%)
	BR (*n* = 18)	5 (28%)	3 (16%)	5 (28%)	5 (28%)
	Хлорамбуцил-содержащие схемы (*n* = 40)	0	8 (20%)	26 (65%)	6 (15%)
	R-HDMP (*n* = 6)	0	0	6 (100%)	0
	Ибрутиниб ± RB (*n* = 3)	3 (100%)	0	0	0
	Венетоклакс ± анти CD20 (*n* = 5)	2 (40%)	2 (40%)	0	1 (20%)
	Акалабрутиниб (*n* = 3)	3 (100%)	0	0	0
II линия (*n* = 76)	FCR (*n* = 17)	2 (12%)	8 (47%)	3 (18%)	4 (22%)
	BR (*n* = 25)	4 (15%)	7 (35%)	8 (30%)	5 (20%)
	Хлорамбуцил-содержащие схемы (*n* = 14)	0	0	9 (64%)	5 (36%)
	Ибрутиниб ± анти CD20 (*n* = 11)	5 (45%)	4 (36%)	2 (11%)	0
	Венетоклакс ± анти CD20 (*n* = 6)	3 (50%)	3 (50%)	0	0
	Акалабрутиниб (*n* = 3)	2 (66%)	1 (44%)	0	0
III линия (*n* = 26)	FCR (*n* = 2)	0	0	2 (100%)	
	BR (*n* = 4)	0	0	3 (75%)	0
	Хлорамбуцил-содержащие схемы (*n* = 6)	0	0	4 (66%)	2 (34%)
	Ибрутиниб ± анти CD20 (*n* = 6)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	0
	Венетоклакс ± анти CD20 (*n* = 7)	3 (43%)	3 (43%)	1 (14%)	0
	Акалабрутиниб (*n* = 1)	0	1 (100%)	0	0
IV линия (*n* = 10)	Ибрутиниб ± анти CD20 (*n* = 2)	0	2 (100%)	0	0
	Венетоклакс ± анти CD20 (*n* = 5)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	0
	Акалабрутиниб (*n* = 3)	0	3 (100%)	0	0

Марьина С.А., Лавенюкова Е.Э., Петрова Н.А., Ускова О.С., Ковалева П.А., Соловьев М.В., Двирнык В.Н.

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Контроль концентрации моноклонального белка является частью критериев Международной рабочей группы по миеломе для оценки ответа на лечение. В лечении множественной миеломы (ММ) широко используются препараты моноклональных антител к CD38 — даратумумаб (Dara) и изатуксимаб (Isa). Оба препарата, являясь моноклональными иммуноглобулинами, формируют на ЭФ пик, подобный парапротеину (ПП). При ИФ эти препараты типируются как клон Gκ, что может привести к затруднению интерпретации результатов и оценки истинной динамики моноклональной секреции.

Цель работы. Выявить особенности электрофоретической картины у пациентов, получающих даратумумаб и изатуксимаб.

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследования сыворотки крови 35 пациентов с ММ, получивших в первой линии терапии моноклональные антитела: 27 Dara, 8 Isa. Всем пациентам на начальном этапе и в процессе терапии был проведен ЭФ сыворотки крови на приборе Capillarys 2, ИФ с панелью антисывороток к иммуноглобулинам G, A, M, каппа и лямбда (κ, λ) легким цепям иммуноглобулинов на приборе Hydrasys 2. Пациентам с секрецией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов проводилась ИФ с антисыворотками к IgD и IgE.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, получивших Dara (*n* = 27), ПП были представлены: 12Gκ, 3Gλ, 4Aκ, 1Aλ, 2Dλ, 1BJκ, 4BJλ. В ходе терапии Dara у 17 из 27 пациентов (63%) был выявлен дополнительный пик на ЭФ в γ2-зоне, который при ИФ был протипирован как клон Gκ. Концентрация пика составила у 3 пациентов от 1,6 до 1,8 г/л, у остальных — менее 1 г/л (следовой клон). У 2 из 12

(17%) пациентов с исходным ПП Gк был выявлен дополнительный пик за счет клона Gк. У 6 из 12 (50%) пациентов с зоной миграции исходного ПП Gк в γ2-зоне интерпретация результатов в ходе терапии Dara вызвала затруднения. В группе пациентов, получивших Isa (n = 8), ПП были представлены: 3Gк, 1Gλ, 2Aк, 2BJλ. У 5 из 8 (62,5%) пациентов в ходе терапии на ЭФ был выявлен дополнительный пик за счет клона Gк в γ1-зоне. Концентрация пика во всех случаях составила менее 1 г/л. У 1 пациента с исходным ПП Gк в γ2-зоне был выявлен второй следовой клон Gк в γ1-зоне. Сложность интерпретации возникла у 2 из 3 пациентов с ПП Gк, исходно мигрирующим в γ1-зоне. В ходе терапии Dara и Isa на ЭФ может возникнуть дополнительный клон, подтвержденный в ИФ как клон Gк. Сложности в интерпретации результатов возникают в случаях исходной секреции ПП Gк. Необходимо учитывать зону миграции исходного клона и дополнительного клона Gк, появившегося в ходе терапии препаратами моноклональных антител. У пациентов, получивших Dara дополнительный клон был выявлен в γ2-зоне, у пациентов, получивших Isa — в γ1-зоне. Концентрация дополнительного клона во всех случаях составила менее 2 г/л.

Заключение. Проведенный анализ показал, что введение препаратов моноклональных антител в терапию пациентов с ММ может приводить к появлению дополнительного клона, что потенциально затрудняет интерпретацию результатов исследования. Полученные данные подчеркивают необходимость тесного сотрудничества лаборатории с врачами-гематологами и информирования лаборатории о назначении Dara и Isa для правильной трактовки результатов.

Марьина С.А.[1], Двирнык В.Н.[1], Феоктистова Е.П.[1], Малолеткина Е.С.[1], Лазарева О.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДОСТУПНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ИММУНОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАММАПАТИЙ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Введение. Иммунохимическое (ИХ) исследование сыворотки крови и мочи применяется для диагностики и мониторинга парапротеинемических гемобластозов и других состояний, сопровождающихся моноклональной секрецией. Полная диагностика включает в себя электрофоретическое разделение (ЭФ) белков сыворотки (ЭФс) и мочи (ЭФм) на фракции с проведением иммунофиксации (ИФ) или иммунотипирования (ИТ). Сужение спектра проводимых исследований снижает качество и доступность медицинской помощи.

Цель работы. Оценить доступность ИХ диагностики гаммапатий в «якорных» медицинских организациях (МО) субъектов Российской Федерации.

Материалы и методы. В рамках деятельности национальных медицинских исследовательских центров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России курирует гематологическую службу РФ и анализирует состояние клинико-диагностических лабораторий (КДЛ) «якорных» МО по профилю «гематология» (ведущая МО, где оказывают медицинскую помощь пациентам с заболеваниями системы крови), используя информацию, полученную в ходе выездных мероприятий, а также разработанных чек-листов. В анализ за 2024–2025 гг. включено 87 субъектов 8 федеральных округов (ФО) (искл. г.ф.з. Москва и Еврейская АО). Критериями оценки являлись оснащение КДЛ приборами для ЭФ сыворотки крови и мочи и идентификация парапротеина (ПП) методом ИФ или ИТ. В анализ вошли МО, оборудованные приборами для капиллярного ЭФ, ЭФ в геле агарозы и ЭФ на ацетат-целлюлозных мембранах (АЦМ). Не были учтены 2 МО, использующие метод биофизической акустики, который не рекомендован для контроля концентрации моноклонального белка.

Результаты и обсуждение. ИХ исследование гаммапатий проводится в 44 из 87 (51%) «якорных» МО. Приборами для капиллярного ЭФ оснащены 19 из 44 МО (43%), для ЭФ в геле агарозы — 14 МО (32%), для ЭФ на АЦМ — 8 МО (18%). Имеют одновременно приборы для капиллярного ЭФ и ЭФ в геле агарозы 3 МО (7%). Полное ИХ исследование проводится в 23 из 44 МО (52%). ЭФс с идентификацией ПП проводится в 17 из 44 МО (39%). ЭФс и ЭФм без идентификации ПП в 4 из 44 МО (9%). В 21 (48%) из 44 МО не проводится ЭФм и идентификация ПП в моче. На рисунке представлено распределение выполняемых исследований в «якорных» МО субъектов РФ. Наибольшая доля МО, проводящих полный спектр ИХ диагностики гаммапатий, сосредоточена в Уральском ФО (4 из 6 МО, 67%) и Приволжском ФО (6 из 14 МО (43%). Менее 20% МО с полным спектром диагностики приходится на Северо-Западный (1 из 11 — 9%), Северо-Кавказский (1 из 7, 14%) и Центральный (3 из 17, 18%) ФО.

Заключение. Анализ данных показал, что ИХ исследования доступны в ½ «якорных» МО по профилю «гематология». Комплексная ИХ диагностика гаммапатий (кровь + моча) проводится лишь в 23 из 87 (26%) «якорных» МО, что существенно ограничивает диагностические возможности простого, но эффективного метода выявления моноклональных белков на основе ЭФ, необходимого не только для пациентов гематологического, но и общетерапевтического профиля. Отсутствие или низкая доступность ИХ диагностики в субъекте РФ влечет за собой необходимость заключения договоров со сторонними организациями, при этом МО имеют потенциал для развития ИХ диагностики внутри субъекта РФ.

Рис. Распределение выполняемых исследований в «якорных» МО субъектов РФ

Мачехина Е.Ф., Кудинова Е.В., Барынкина Ю.Л., Фокина Ю.Н.

АФЕРЕЗНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗАГОТОВКИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ НА ГБУЗ «САМАРСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ СТАНЦИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ»

ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови»

Введение. Возрастающая потребность в концентратах тромбоцитов (КТ) — важная особенность высокотехнологичной медицинской помощи. Трансфузии КТ являются в настоящее время общепринятым методом профилактики и коррекции геморрагического синдрома при тромбоцитопении у гематологических, онкологических, кардиохирургических пациентов, при проведении химио- и лучевой терапии, при трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. В настоящее время получение КТ в терапевтических дозах от одного донора возможно с использованием аферезной технологии на сепараторах клеток крови.

Цель работы. Анализ работы ГБУЗ «СОКСП» по заготовке от одного донора двух и более доз концентрата тромбоцитов.

Материалы и методы. Заготовку КТ проводили на сепараторах Amicus (7 аппаратов), Haemonetics MCS+ (5 аппаратов), AmiCORE (1 аппарат). От каждого донора заготавливали по 2–3 дозы КТ ((7–7,5)×10^{11} тромбоцитов). Преимущества этого: для реципиента: появляется возможность получения 2–3 доз КТ от HLA совместимого донора или донора родственника; для службы крови: уменьшается требуемое количество доноров для получения терапевтических доз КТ, возрастает эффективность использования медицинского оборудования и персонала; экономический аспект: использование одной расходной системы для получения 2–3 доз КТ, сокращаются затраты на обследование доноров. КТ заготавливали с использованием добавочного раствора (30% плазмы + 70% добавочного раствора). Добавочные растворы позволяют сохранить целостность мембраны тромбоцитов, поддержать pH в среде в течение всего срока хранения КТ. Аферезные тромбоциты содержат минимальную примесь лейкоцитов, т.о., дополнительная фильтрация не требуется. Потребность в КТ в Самарской области ежегодно растет. В 2020 г. было выполнено 2089 процедур — заготовлено 4286 доз, в 2022 г. 2190 процедур — 4653 дозы, в 2024 г. — 2803 процедуры — 6187 доз, за 11 месяцев 2025 г. — 2826 процедур — 6419 доз. С марта 2020 г. начали заготовку от одного донора 3 дозы КТ. В 2020 г. 108 доноров сдали по 3 дозы КТ, в 2022 г. — 273 донора, в 2024 г. — 581 донор, за 11 месяцев 2025 г. — 767 доноров. Для проведения интенсивного тромбоцитафереза осуществлялся подбор доноров: количество тромбоцитов у донора до процедуры не менее 280×10^9/л ((293–388)×10^9/л), масса тела не менее 65 кг (65–100), рост 172 см (165–198). Объем переработанной крови 3800–4300 мл, объем раствора ACD 380–420 мл, время процедуры 70–90 минут, объем жидкости для хранения 600 мл. Остаточное содержание тромбоцитов в крови донора после процедуры — не менее 150×10^9/л.

Результаты и обсуждение. В 2024–2025 гг. потребность ЛПУ в трансфузиях КТ увеличилась. Заготовка от одного донора трех доз КТ позволяет полностью выполнять заявки ЛПУ. Применение добавочного раствора позволяет улучшать сохранность тромбоцитов, снижать риск развития негемолитических посттрансфузионных реакций.

Заключение. Современные технологии, применяемые на ГБУЗ «СОКСПК», позволяют проводить интенсивный тромбоцитаферез у доноров для выполнения потребностей ЛПУ и рационально использовать донорские кадры.

Меликян А.Л.[1], Латышев В.Д.[1,2], Никулина О.Ф.[1], Толмачева А.О.[1], Авербух О.М.[1], Пустовая Е.И.[1], Лукина Е.А.[1]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АВАТРОМБОПАГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

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

Введение. Аватромбопаг — пероральный низкомолекулярный агонист тромбопоэтиновых рецепторов, предназначенный для терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП) у взрослых пациентов с резистентностью к другим видам лечения. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (аТПО) — ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг — являются препаратами второй линии в терапии ИТП. Аватромбопаг нашел применение у пациентов, не ответивших на другие аТПО.

Цель работы. В исследование включали взрослых пациентов с хронической рецидивирующей ИТП, резистентной к терапии глюкокортикостероидами и как минимум к одному из аТПО (элтромбопаг/ромиплостим). Аватромбопаг назначали в стартовой дозе 20 мг/сутки внутрь. Дозу корректировали в соответствии с инструкцией по применению в зависимости от количества тромбоцитов.

Материалы и методы. В исследование включали взрослых пациентов с хронической рецидивирующей ИТП, резистентной к терапии глюкокортикостероидами и как минимум к одному из аТПО (элтромбопаг/ромиплостим). Аватромбопаг назначали в стартовой дозе 20 мг/сутки внутрь. Дозу корректировали в соответствии с инструкцией по применению в зависимости от количества тромбоцитов.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 10 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (медиана — 39 лет). Медиана количества тромбоцитов на момент включения в исследование составила 10,0×10^9/л (2–18). Тромбоцитарный ответ (количество тромбоцитов более 50,0×10^9/л) на 8-й день лечения получен у 5 пациентов (50%). Геморрагический синдром был купирован у всех пациентов к концу первой недели лечения. В течение 12 недель наблюдения тромбоцитарный ответ достигнут у 9 пациентов (90%). На момент последнего визита пятеро пациентов продолжали получать аватромбопаг в стандартной дозе (20 мг в день), из них один — в монотерапии, три пациента — в сочетании с преднизолоном 5–10 мг/сутки, один пациент получал аватромбопаг в комбинации с микофенолата мофетилом. Еще двоим пациентам в связи с недостижением целевых показателей тромбоцитов доза аватромбопага была увеличена до 40 мг в сутки. У троих пациентов после начала терапии аватромбопагом отмечено развитие гипертромбоцитоза, что потребовало кратковременной отмены препарата и последующей редукции дозы до 20 мг через день с достижением оптимальных показателей тромбоцитов. Нежелательные явления зарегистрированы у двух пациентов (20%): увеличение активности трансаминаз до 3-х ВГН у пациента, получавшего аватромбопаг в увеличенной дозе (40 мг в день), еще у одного пациента — рецидивирующие головные боли. Нежелательные явления имели дозозависимый эффект и были купированы после снижения суточной дозы.

Заключение. Новый агонист тромбопоэтиновых рецепторов — аватромбопаг позволил улучшить результаты лечения пациентов с ИТП, резистентных к терапии другими аТПО. Вместе с тем у большинства больных требовалась коррекция режима терапии как в сторону увеличения дозы (при недостижении ответа), так и уменьшения (при гипертромбоцитозе). В ряде случаев для достижения стойкого ответа потребовалась комбинированная терапия в сочетании с иммуносупрессорами. Профиль безопасности свидетельствует о хорошей переносимости аватромбопага и преимущественно дозозависимом характере нежелательных явлений.

Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М.

ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА C-MYC ПРИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ В СУБСТРАТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В патогенезе множественной миеломы (ММ) одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания является нарушение регуляции протоонкогена MYC, способствующего росту опухоли и уклонению ее от апоптоза и, как правило, действующего совместно с другими онкогенами (семейство генов *RAS, TP53*). Интерес представляет изучение экспрессии транскрипционного фактора c-Myc при иммуногистохимическом исследовании в субстрате ММ и определение ее прогностического значения.

Цель работы. Оценить характеристики встречаемости и характера экспрессии белка c-Myc в субстрате ММ на материале трепанобиоптатов костного мозга и провести анализ их взаимосвязи с общей и бессобытийной выживаемостью.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материала трепанобиоптатов костного мозга 56 больных ММ (22 мужчины, 34 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана — 59 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2023 гг. На срезах, изготовленных из парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга, проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием антител к c-Myc (EP121, Leica). Экспрессия транскрипционного фактора

с-Мус (рис.) оценивалась в скоплениях плазматических клеток (ПК), учитывалась доля позитивных ПК, интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная, гетерогенная) и характер (мономорфный, гетерогенный) реакции.

Результаты и обсуждение. При сопоставлении параметров экспрессии с-Мус с показателями общей и бессобытийной выживаемости обнаружено, что высокая экспрессия с-Мус (доля с-Мус-позитивных ПК в субстрате ММ ≥45%) связана с более низкими показателями бессобытийной (p = 0,0023), но не общей выживаемости (p = 0,0631). В группе больных ММ с долей с-Мус-позитивных ПК ≥45% время до неблагоприятного события (прогрессирования, рецидива или смерти) составляло от 0,5 до 53,2 мес., медиана — 16,4 мес., в то время как в группе с долей с-Мус-позитивных ПК <45% — от 1,2 до 77,0 мес., медиана — 30,7 мес.

Заключение. При ММ проведение иммуногистохимического исследования с использованием антитела к с-Мус может использоваться для определения дополнительных прогностических факторов риска.

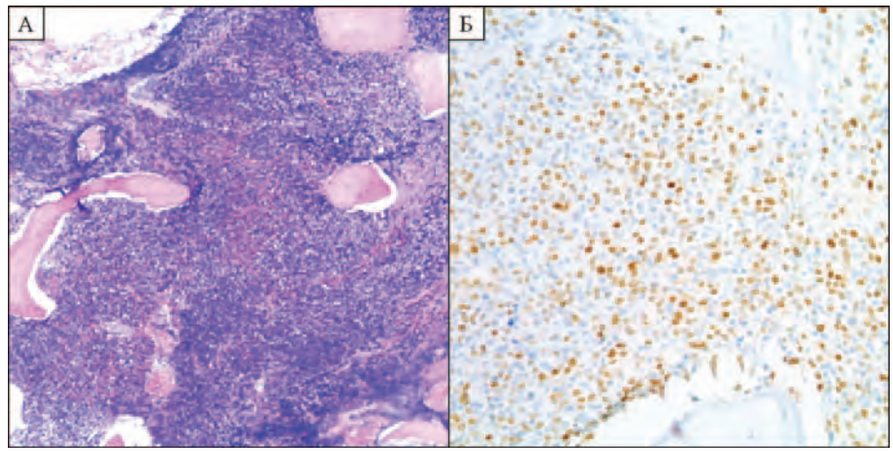


Рис. Трепанобиоптат костного мозга. А. На малом увеличении широкие костномозговые полости выполнены диффузным плазмоклеточным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×50. Б. При иммуногистохимическом исследовании в 55% плазматических клеток определяется умеренная по интенсивности гетерогенная экспрессия с-Мус. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к с-Мус. ×400

Мельникова М.В., Ковригина А.М., Соловьева М.В., Обухова Т.Н., Чабаева Ю.А., Куликов С.М.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P53 ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитогенетическое исследование опухолевых клеток костного мозга является стандартом для уточнения группы риска при множественной миеломе (ММ). При делеции 17p13 происходит утрата копии гена *TP53*, кодирующего транскрипционный фактор p53. В этой связи перспективным представляется изучение экспрессии белка p53 в субстрате ММ при иммуногистохимическом исследовании на материале трепанобиоптатов костного мозга и определение его прогностической значимости.

Цель работы. Оценить характеристики встречаемости и характера экспрессии белка p53 в субстрате ММ на материале трепанобиоптатов костного мозга и провести анализ их взаимосвязи с общей выживаемостью

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материала трепанобиоптатов костного мозга 56 больных ММ (22 мужчины, 34 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана — 59 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2018–2023 гг. На срезах, изготовленных из парафиновых блоков трепанобиоптатов костного мозга, проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием антител к p53 (D0–7, Leica). Подсчет доли p53-позитивных плазматических клеток (ПК) с ядерным типом реакции (рис.) проводился в скоплениях ПК (полуколичественная оценка), также оценивались интенсивность (слабая, умеренная, интенсивная) и характер (гетерогенный, мономорфный) реакции. Цитогенетическое исследование $CD138^+$ клеток костного мозга методом FISH выполнено 51 больному (из 56, 91,1%).

Результаты и обсуждение. По данным FISH-исследования, делеция 17p13 обнаружена у 11 больных (из 51; 21,6%). При сопоставлении с данными цитогенетического исследования в группе с наличием делеции 17p13 доля p53-позитивных ПК >60% наблюдалась в 54,5% случаев, интенсивная реакция — в 38% случаев, в то время как в группе без делеции 17p13 доля p53-позитивных ПК >60% определялась лишь в 15,0% наблюдений (p = 0,0259), а интенсивная реакция — в 7% наблюдений (p = 0,0180). При многофакторном анализе обнаружено, что в группе больных с высокой экспрессией p53 (доля p53-позитивных ПК в субстрате ММ >60% при наличии умеренной или интенсивной реакции) показатели ОВ достоверно ниже (ОР = 10,0 (ДИ 95% 3,57–33,33), p < 0,0001).

Заключение. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка p53 в субстрате ММ на материале трепанобиоптатов костного мозга может служить дополнительным прогностическим фактором риска и использоваться для стратификации пациентов по группам риска.

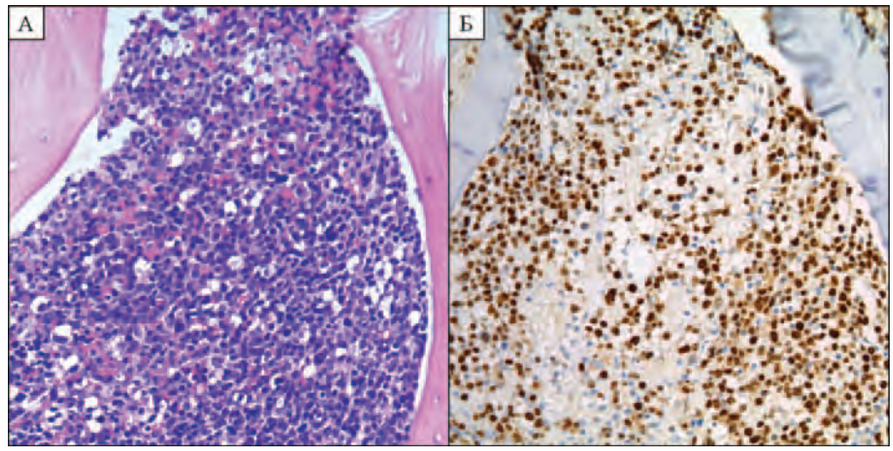


Рис. Трепанобиоптат костного мозга. А. Широкие костномозговые полости выполнены диффузным плазмоклеточным инфильтратом из клеток со зрелой морфологией, наличием клеток с морфологией проплазмоцитов и плазмобластов. Окраска гематоксилином и эозином, ×400. Б. При иммуногистохимическом исследовании в 85% плазматических клеток определяется мономорфная интенсивная экспрессия белка p53. Иммуноферментный метод. Окраска с антителами к p53. ×400

Менжикова И.С., Очирова О.Е., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Таргетная терапия экулизумабом является стандартом лечения тяжелой ПНГ, в том числе в России с 2012 г. На сегодняшний день в Республике Бурятия на диспансерном учете наблюдается 9 пациентов с ПНГ: 3 мужчин, 6 женщин (классическая — 4, АА/ПНГ — 5). 1 пациенту выполнена алло-ТКМ, 6 пациентов получает экулизумаб, у 1-й пациентки дебют ПНГ во время беременности, 1 пациентка включена в программу управляемого доступа (МАР)и получает препарат иптакопан.

Цель работы. Демонстрация клинического случая пациента с ПНГ и проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как одного из методов лечения этого редкого заболевания крови.

Материалы и методы. Пациент П. 1980 г. р., дебют заболевания с мая 2007 года, стали беспокоить общая слабость, головокружение, ухудшение зрения. С сентября 2007 года геморрагический синдром, в гемограмме панцитопения, по миелограмме лимфоциты 64%. Трепанобиопсия: одиночные миелоидные клетки среди жирового костного мозга. Выставлен диагноз приобретенная идиопатическая апластическая анемия, тяжелая форма. Выполнено HLA-типирование пациента и сиблинга гаплоидентична. Начата иммуносупрессивная терапия сандиммуном 300–400 мг/с. В декабре 2007 года проведен курс АЛГ по 1500 мг/д с гематологическим улучшением, продолжал принимать сандиммун. С марта 2009 года ухудшение состояния, в анализах крови панцитопения. Учитывая рецидивы анемического и геморрагического синдрома, больному выполнена спленэктомия. Отмечено гематологическое улучшение: прирост гемоглобина до 100 г/л, тромбоцитов до $93{,}0\times10^9$/л. В марте 2010 года проведен 2-й курс терапии АТГАМ 1000 мг/сут., был достигнут частичный гематологический ответ. С апреля 2012 года ухудшение состояния с нарастанием анемического синдрома, проводилась заместительная гемокомпонентная, иммуносупрессивная терапия эксиджадом в дозе 1000 мг/сут. При обследовании выявлен клон ПНГ среди гранулоцитов — 90%, начато терапия экулизумабом в стандартном режиме. В апреле 2013 года проявления гемолиза. С июня 2015 г. прогрессирование анемического и геморрагического синдрома. С июня 2016 г. нарастание гемотрансфузионной зависимости. В августе 2016 г. состоялся консилиум в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой во главе с директором НИИ ДОГИТ проф. Б.В. Афанасьевым: принято решение о проведении аллогенной неродственной ТКМ как терапии спасения. Найден полностью совместимый неродственный донор в Российском регистре. В марте 2017 году проведена неродственная аллогенная трансплантация костного мозга, полный донорский химеризм. Признаков РТПХ не отмечено. После проведения аллогенной трансплантации костного мозга 8 лет.

Результаты и обсуждение. В настоящее время пациент с нормальным гемопоэзом, полным качественным восстановлением показателей иммунитета, не имеет посттрансплантационных осложнений, клинически здоров, не принимает лекарства и хорошо социально адаптирован.

Заключение. Таким образом, наш клинический случай указывает: сложное состояние и отсутствие эффекта от экулизумаба и необходимость в частых переливаниях крови стали основанием для рассмотрения такого сложного, но потенциально излечивающего метода, как трансплантация костного мозга.

Милованова Е.А.[1], Хапугина А.Е.[1], Лаушкина В.О.[1], Сергеев В.С.[1], Шакирова А.И.[1], Лепик К.В.[1], Попова М.О.[1], Прохорчук Е.Б.[2], Кулагин А.Д.[1]

ТЕСТИРОВАНИЕ КАНДИДАТНОЙ СТРУКТУРЫ ЛЕНТИВИРУСНОГО ВЕКТОРА С УЛУЧШЕННЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ГЕННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ Х-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]НТУ «Сириус»

Введение. Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) — пероксисомное заболевание, вызванное мутациями в гене *ABCD1*, приводящими к накоплению очень длинноцепочечных жирных кислот. Его церебральная форма сопровождается стремительной демиелинезацией и высокой детской смертностью. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) может остановить болезнь, но имеет существенные ограничения. Альтернативой стала генная терапия на основе аутологичных ГСК, ставшая основой для создания препарата Skysona™. Однако при долгосрочном наблюдении у 10% пациентов выявлен МДС в результате инсерционного мутагенеза вектора и высокой экспрессии соседних протоонкогенов, инициируемой промотором MNDU3. Это подчеркивает необходимость разработки более безопасных конструктов лентивирусов (LV) для создания альтернативных продуктов генной клеточной терапии.

Цель работы. Тестирование конструкта лентивирусного вектора, с функциональной копией гена *ABCD1* под контролем миелоид-специфичного промотора человеческого происхождения в сравнении с конструктом, несущим контрольный промотор MNDU3 на модельной клеточной линии человека THP-1 с нокаутом гена *ABCD1* (THP-12C2).

Материалы и методы. Кандидатные конструкции LV с промотором и кодирующей частью гена *ABCD1* синтезированы в SYNBIO Technologies (Китай). Для сборки LV конструкции переклонировали в трансферную плазмиду с элементом WPRE; в контрольном MNDU3-конструкте (аналог Skysona™) WPRE удаляли. Лентивирусные частицы собирали PEI-опосредованной котрансфекцией клеток HEK293T тремя плазмидами. Титр оценивали методом ИФА по белку p24. Полученные частицы использовали для трансдукции модельной моноцитарной клеточной линии THP-12C2 (THP-1 с Cas9-нокаутом гена *ABCD1*) в присутствии полибрена. Для оценки функциональности частиц измеряли среднее количество копий встроенного лентивирусного вектора в продукта (VCN) методом цифровой капельной ПЦР (цкПЦР). Экспрессию ABCD1 определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени относительно референсного гена *ABL1*, результаты обсчитывали по формуле $2^{-\Delta Ct}$ и выражали в процентах.

Результаты и обсуждение. Измерение титров собранных частиц LV методом ИФА показало высокую эффективность сборки. Для частиц с обоими промоторами концентрация составила более 125 млн TU/мл. По данным цкПЦР значения VCN при трансфекции LV с миелоид-специфичным промотором составили 0,1–2,6 на Д+4 и 0,125–0,83 на Д+14, с контрольным промотором MNDU3 — 0,16–1,9 на Д+4 и 0,05–0,44 на Д+14 в зависимости от концентрации LV, используемой для трансдукции клеток. Относительный уровень экспрессии ABCD1 под контролем миелоид-специфичного промотора составила 12% на Д+4 и 6% на Д+14, что составляло 20% от уровня экспрессии трансгена под контролем промотора MNDU3.

Заключение. Тестируемый терапевтический вектор обеспечивает устойчивую экспрессию трансгена в моноцитарной клеточной линии THP-12C2 под контролем миелоид-специфичного промотора в течение 14 дней после трансдукции, что указывает на функциональность конструкции и возможность ее использования для дальнейшей доклинической разработки нового продукта генной клеточной терапии Х-АЛД.

Миронова Д.А.[1], Клясова Г.А.[1], Попова Н.Н.[1], Дроков М.Ю.[1], Михальцова Е.Д.[1], Королева О.М.[1], Васильева В.А.[1], Сайдуллаева И.С.[1], Старченко С.Э.[1], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКОТИКОВ В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК)

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

Введение. Применение антимикотиков в период нейтропении является стандартом у больных после алло-ТГСК.

Цель работы. Изучить особенности применения антимикотиков в период нейтропении у пациентов без инвазивного микоза (ИМ) в анамнезе после первой алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2018–2023 гг.) в одноместных палатах с HEPA-фильтрами. Пациентам проводили первичную противогрибковую профилактику флуконазолом 400 мг/сут., при наличии остаточных изменений в легких и отсутствии данных за ИМ — вориконазолом 400 мг/сут. или эхинокандином (каспофунгин 50 мг/сут. или микафунгин 50 мг/сут.). Эмпирическое назначение антимикотиков (эхинокандин) было на фоне фебрильной нейтропении и отсутствия изменений в легких. Показанием к превентивному назначению антимикотика (вориконазол) было сохранение или увеличение изменений в легких на фоне антибактериальной терапии и при отсутствии других причин.

Результаты и обсуждение. В анализ был включен 431 пациент после первой алло-ТГСК. В период нейтропении основным препаратом для профилактики был флуконазол (94,2%), табл. 1. Необходимость в модификации антимикотиков возникла 18% (n = 79) больных (табл. 2), из них преобладало назначение антимикотиков с превентивной целью (10%), далее следовало эмпирическое назначение (5%). Развитие ИМ было у 5% пациентов. В ходе однофакторного анализа были выявлены неблагоприятные факторы риска, ассоциированные с эмпирическим назначением антимикотиков: первичная несостоятельность, медиана длительности нейтропении 27 дней, инфекция кровотока и герпесвирусная инфекция были ассоциированы с началом эмпирической терапии, а восстановление лейкоцитов (>1,0×10^9/л), нейтропения 10–20 дней были факторами, снижающими риск (табл. 3). При многофакторном анализе длительность нейтропении 27 дней была значима (p < 0,0001). Неблагоприятными факторами риска, ассоциированными с превентивным назначением антимикотиков при однофакторном анализе, были трансплантация вне ремиссии, от альтернативных доноров, лейкопения на момент кондиционирования, первичная гипофункция, нейтропения >31 дня, герпесвирусная инфекция, а восстановление лейкоцитов (>1,0×10^9/л) снижало риск. При многофакторном анализе лейкопения на момент кондиционирования первичная гипофункция, нейтропения >31 дней, восстановление лейкоцитов (>1,0×10^9/л) были значимы. Кумулятивная вероятность назначения антимикотиков с эмпирической и превентивной целью составила 10 и 15% соответственно (рис.).

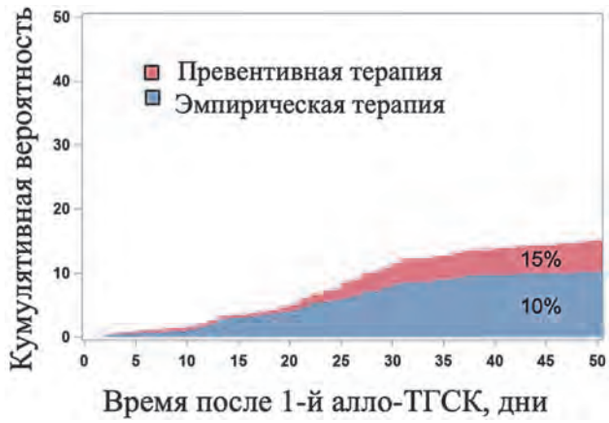


Рис. Кумулятивная частота назначения системных антимикотиков для превентивной или эмпирической терапии в период нейтропении после первой алло-ТГСК

Заключение. Исследованы особенности применения антимикотиков для профилактики в период нейтропении у пациентов без ИМ в анамнезе до первой алло-ТГСК и выявлены факторы для их модификации

Таблица 1. Антимикотики для первичной профилактики ИМ у реципиентов алло-ТГСК в период нейтропении

Антимикотик	Всего 431, n (%)
Азолы	426 (98,8)
· Флуконазол	406 (94,2)
· Вориконазол	19 (4,4)
· Позаконазол	1 (0,2)
Эхинокандин	5 (1,2)
· Каспофунгин	3 (0,7)
· Микафунгин	2 (0,5)

Таблица 2. Показания для модификации профилактического назначения антимикотиков

Показание	Всего 431, n (%)
Модификации, всего	79 (18,3)
Инвазивный микоз	6 (1,4)
Превентивная терапия	44 (10,2)
Эмпирическая терапия	23 (5,3)
Гепатотоксичность	4 (0,9)
Удлинение интервала QT	2 (0,5)

Таблица 3. Факторы эмпирического и превентивного назначения антимикотиков в период нейтропении после первой алло-ТГСК (многофакторный анализ)

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Эмпирическая терапия		
Длительность нейтропении 27 дней	0,95 (0,92–0,97)	<0,0001
Превентивная терапия		
Лейкопения на момент кондиционирования (<1,0×10^9/л)	0,07 (0,02–0,25)	<0,0001
Восстановление лейкоцитов (лейкоциты >1,0×10^9/л)	23,52 (6,44–85,79)	<0,0001
Нейтропения > 31 дней	0,16 (0,03–0,75)	0,02
Первичная гипофункция	0,12 (0,03–0,41)	0,0008

Миронова Д.А.[1], Клясова Г.А.[1], Кузьмина Л.А.[1], Попова Н.Н.[1], Дроков М.Ю.[1], Михальцова Е.Д.[1], Королева О.М.[1], Васильева В.А.[1], Сайдуллаева И.С.[1], Суримова В.А.[1], Куликов С.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ (ИМ) НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК)

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

Введение. ИМ — одно из тяжелых инфекционных осложнений, возникающих у больных после алло-ТГСК.

Цель работы. Изучить вероятность развития ИМ в разные периоды после первых и повторных алло-ТГСК, выявить факторы риска в их развитии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты после первой и повторной алло-ТГСК, выполненной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава Росси (2018–2023 гг.). Все пациенты были размещены в одноместных палатах с HEPA-фильтрами. В период нейтропении проводили противогрибковую профилактику с первого дня предтрансплантационного кондиционирования и до приживления трансплантата или назначения другого антимикотика. При развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) назначали антимикотики с активностью против плесневых грибов, если доза глюкокортикостероидов составляла ≥1 мг/кг/сут. Однофакторный и многофакторный анализ факторов риска возникновения ИМ в период

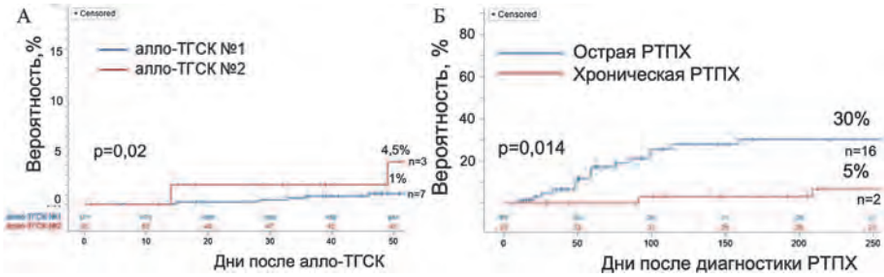


Рис. 1. Вероятность развития ИМ в период нейтропении после первой и второй алло-ТГСК (А), у пациентов с острой и хронической РТПХ после первой алло-ТГСК (Б)

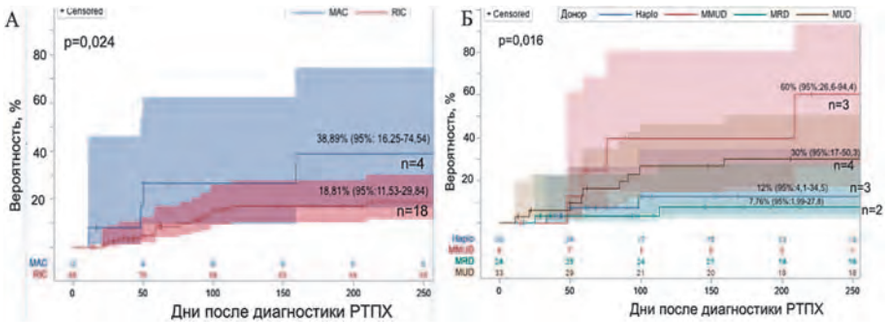


Рис. 2. Вероятность развития ИМ у больных с РТПХ после первой алло-ТГСК в зависимости от режима кондиционирования (А) и от типа донора (Б).

RIC — кондиционирование пониженной интенсивности, MAC — миелоаблативном режиме, Haplo — гаплоидентичный донор, MMUD — неродственный частично совместимый донор, MRD — родственный HLA-идентичный донор, MUD — неродственный HLA-идентичный донор

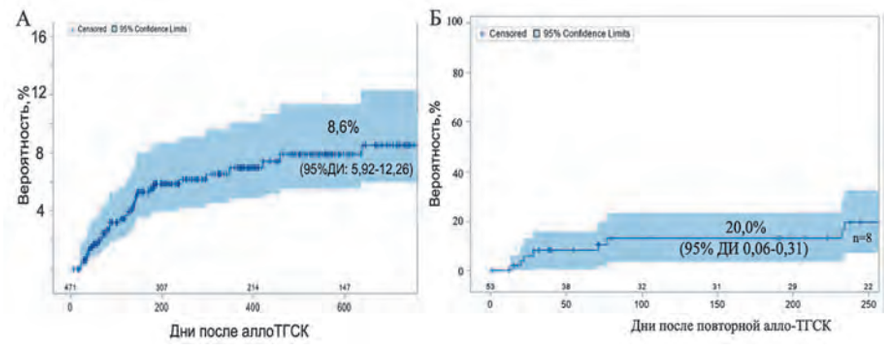


Рис. 3. Вероятность развития ИМ в поздние сроки после первой (А) и второй алло-ТГСК (Б)

нейтропении был проведен у пациентов после первой алло-ТГСК, не имевших в анамнезе ИМ

Результаты и обсуждение. В исследование было включили 471 пациента после алло-ТГСК, из которых у 47 (9%) развился ИМ. После первой алло-ТГСК частота ИМ составила 8% (n = 39). У 8 (15%) из 53 пациентов возник ИМ после повторной алло-ТГСК. В период нейтропении вероятность развития ИМ после первой алло-ТГСК составила 1%, в то время как после второй алло-ТГСК — 4,5% (p = 0,02), рис. 1А. Частота развития ИМ при РТПХ составила 20%. Вероятность развития ИМ у пациентов с острой РТПХ была была значимо выше, чем у пациентов с хронической РТПХ (30% против 5%, p = 0,014), рис. 1Б. При анализе режима кондиционирования и типа донора вероятность возникновения ИМ была выше у пациентов с РТПХ с трансплантацией в миелоаблативном режиме (38%, p = 0,024) от альтернативных доноров (60% — от неродственного частично совместимого донора, p = 0,016), рис. 2. В поздние сроки после первой алло-ТГСК вероятность ИМ составила 8,6%, после второй — 20% (рис. 3Б). При однофакторном анализе факторами риска возникновения ИМ после первой алло-ТГСК были нейтропения более 31 дня, первичная несостоятельность, герпесвирусная инфекция, терапия ганцикловиром 10 мг/кг/сут. >11 дней (табл.). Восстановление лейкоцитов было ассоциировано с низкой вероятностью ИМ в период нейтропении после алло-ТГСК. При многофакторном анализе независимое влияние в риске развития ИМ сохранила герпесвирусная инфекция (ОШ 13,34; 95%ДИ 1,50–118,24, p = 0,019).

Заключение. В ходе исследования была отмечена наиболее высокой частота ИМ у больных с РТПХ и низкие показатели ИМ в период нейтропении. При многофакторном анализе развитие герпесвирусной инфекции было определено как фактор риска ИМ в период нейтропении после первой алло-ТСГК.

Таблица. Факторы риска развития ИМ в период нейтропении на фоне первичной профилактики после первой алло-ТГСК (однофакторный анализ)

Показатель	ОШ	p
Длительность нейтропении более 31 дня	6,85 (1,23–37,99)	0,01
Восстановление лейкоцитов (лейкоциты >1,0×10⁹/л)	0,06 (0,01–0,32)	<0,0001
Первичная несостоятельность	15,34 (2,95–79,80)	<0,0001
Герпесвирусная инфекция	18,09 (2,08–156,83)	0,0003
Терапия ганцикловиром 10 мг/кг/сут. >11 дней	1,93 (0,20–18,07)	0,003

Митерев Н.[1], Семочкин С.В.[2]

ОСОБЕННОСТИ ИНИЦИАЛЬНОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАЛИЗ-ЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

[1]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [2]МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Опросник EORTC QLQ-MY20 представляет собой специфический применительно к множественной миеломе (ММ) инструмент анализа качества жизни (КЖ) из 20 вопросов из 4-х областей, включая оценку симптомов заболевания, побочных эффектов лечения, перспективы на будущее и восприятие образа своего тела. Опросник переведен на более чем 70 языков и является наиболее валидированным инструментом для использования в клинических исследованиях ММ. Модуль QLQ-MY20 используется совместно с основным опросником качества жизни EORTC QLQ-C30.

Цель работы. Оценить особенности КЖ, связанного со здоровьем, пациентов с впервые диагностированной (вд) ММ, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2019–2025 гг.) включено 15 пациентов с вдММ (группа 1), осложненной терминальной почечной недостаточностью, требующей проведения заместительной почечной терапии (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²). Для целей сравнения набрана группа из 21 пациента с вдММ (группа 2) с нормальной функцией почек (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м²). Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по возрастным и гендерным показателям. Медиана возраста 68 (47–80) лет. В группе 1 было больше случаев с анемией с Hb <100 г/л (86,7% vs 4,7%), гиперкальциемией (26,7% vs 4,7%), повышение ЛДГ сыворотки (60% vs 14,3%) и стадией ISS III (73,3% vs 4,7%). Опросники КЖ заполнялись пациентами до начала индукционной терапии.

Результаты и обсуждение. Согласно данным, полученным с помощью базового опросника QLQ-C30, анализированные группы пациентов не отличались по показателям функциональных шкал здоровья. В группе 1 был выше показатель слабости (FA 64,4 vs 47,2; p = 0,024), утраты аппетита (AP 55,6 vs 30,2; p = 0,029) и запоров (CO 42,2 vs 12,7; p = 0,005). Анализ данных, полученных с помощью специализированного модуля QLQ-MY20, показал различия в плане худшего восприятия собственного тела (BI 20,2 vs 41,8; p = 0,042). При этом отличия от референсных значений EORTC в общей популяции людей без значимых заболеваний получены по всем шкалам и симптомам.

Заключение. Полученные отличия в КЖ пациентов с вдММ объективно отражают особенности проявления терминальной

почечной недостаточности, проявляющиеся усталостью, тошнотой, рвотой и потерей аппетита, анемией и электролитными нарушениями. Опросники QLQ-C30 и QLQ-MY20 являются универсальными инструментами с хорошим концептуальным охватом основных параметров, характеризующих функциональные шкалы и симптомы заболевания у пациентов ММ.

Михайлов Е.С., Балабанов А.Г., Поминова А.С., Доронин В.А.

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ МРТ КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТЫРЕХЛЕТНЕГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Введение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) — редкая и агрессивная форма неходжкинской лимфомы с плохим прогнозом. Несмотря на разработку новых схем терапии, около 28% пациентов достигают полного ответа после индукционной терапии, а у 31% наблюдается прогрессирование или стабилизация заболевания. МРТ с контрастным усилением является золотым стандартом для первичной диагностики ПЛЦНС и оценки ответа на лечение. Промежуточная оценка ответа во время терапии является стандартной процедурой, однако ее прогностическое значение остается малоизученным. Определение роли промежуточной МРТ головного мозга может помочь в принятии решений по тактике лечения.

Цель работы. Определить влияние промежуточной МРТ головного мозга на результаты лечения пациентов с ПЛЦНС.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 103 пациента с ПЛЦНС. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 60,6 года (диапазон 25–88 лет). 36 пациентов (35,0%) были мужчинами. Диагностика ПЛЦНС осуществлялась методом резекции или удаления опухоли у 47 пациентов (45,6%) или стереотаксической биопсии головного мозга у 56 пациентов (54,4%). Индукционная терапия основывалась на схемах с применением высоких доз метотрексата в сочетании с ритуксимабом. Третьим препаратом в 33% случаев был цитарабин (схема R-MA) и в 67% случаев — темозоломид (схема R-MT). После второго цикла терапии всем пациентам проводилась МРТ головного мозга с контрастным усилением. Ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями Международной группы сотрудничества по первичной лимфоме ЦНС (IPCG). Пациенты были стратифицированы по двум факторам: степени достигнутого ответа и интенсивности индукционной терапии. Сравнение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) проводилось с помощью анализа Каплана — Мейера и лог-ранк теста.

Результаты и обсуждение. Анализ 103 пациентов (34 R-MA, 69 R-MT) с медианой наблюдения 48 месяцев показал, что промежуточный ответ на МРТ был основным прогностическим фактором, не зависящим от терапевтической схемы. ПО был достигнут у 11 (32,4%) пациентов, получавших R-MA, и у 17 (24,6%) пациентов, получавших R-MT. Долгосрочные результаты определялись достижением ПО, а не выбором направления лечения. Медиана ОВ не была достигнута у пациентов, достигших ПО, независимо от метода лечения. Напротив, у пациентов без ПО медиана ОВ была значительно короче: 16,8 месяца для R-MA и 10,6 месяца для R-MT (p = 0,0002) (рис. 1). Аналогичный тренд наблюдался и в отношении ВБП: медиана не была достигнута у пациентов с ПО, в то время как у не ответивших пациентов она составила всего 11,4 месяца (R-MA) и 6,8 месяца (R-MT) (рис. 2). Медиана времени до начала терапии второй линии еще больше подчеркивает эту диспропорцию, поскольку она не была достигнута у пациентов с ПО, а у пациентов, не ответивших на терапию, составила всего 7,1 месяца (p < 0,0001) (рис. 3).

Заключение. Достижение ПО после двух циклов терапии может быть фактором благоприятного исхода у пациентов с ПЛЦНС. Промежуточная МРТ на этом этапе помогает выделить группу химиорезистентных больных, которым требуется смена подхода к лечению.

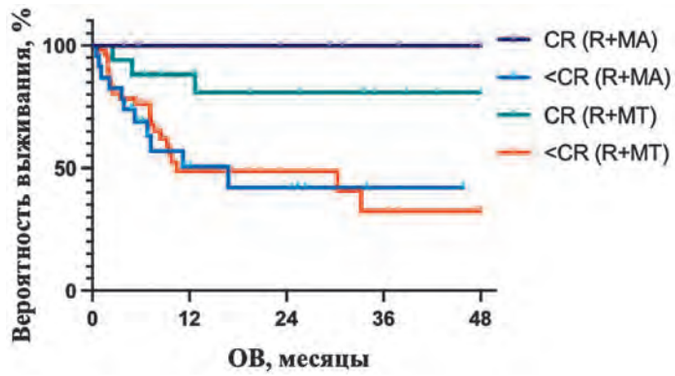


Рис. 1. Общая выживаемость у пациентов с полным ответом (CR) и без полного ответа (<CR). R + MA — ритуксимаб, метотрексат, цитрабин. R + MT — ритуксимаб, метотрексат, темозоломид

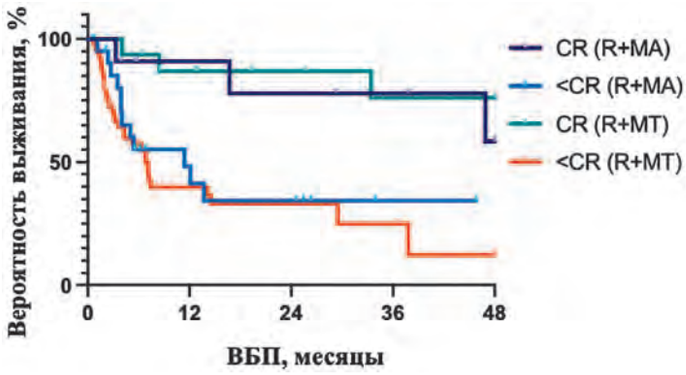


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с полным ответом (CR) и без полного ответа (<CR). R + MA — ритуксимаб, метотрексат, цитарабин. R + MT — ритуксимаб, метотрексат, темозоломид

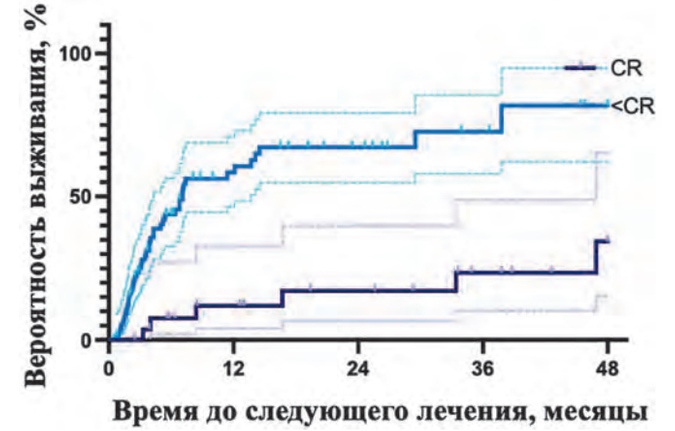


Рис. 3. Время до следующего лечения у пациентов с полным ответом (CR) и без полного ответа (<CR)

Мкртычян А.А.[1], Лучкина В.К.[1], Горенкова Л.Г.[1], Ерошенков Д.Ю.[1], Туполева Т.А.[1], Троицкая В.В.[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА И ТРЕТИОНИНА У ПАЦИЕНТА С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСА ГЕПАТИТА В

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

Введение. Сочетанное применение триоксида мышьяка (АТО) и третионина (ATRA) является наиболее эффективной схемой лечения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). Однако данные препараты обладают гепатотоксичностью, что может ограничивать возможности терапии пациентов, инфицированных вирусными гепатитами. При анализе мировой научной литературы обнаруживается одно упоминание подобной клинической ситуации в зарубежных и полное отсутствие в отечественных источниках.

Цель работы. Описание клинического случая успешного проведения программной терапии триоксидом мышьяка и третионином в сочетании с противовирусной терапией в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза на фоне реактивации хронического вирусного гепатита В (ХВГВ).

Материалы и методы. Пациенту 45 лет был впервые установлен диагноз ОПЛ низкого риска (миелограмма — 67% бластных клеток, ОАК — гемоглобин 87 г/л, тромбоциты — 21×10^9/л, лейкоциты — $1{,}55\times10^9$/л, FISH к/м — выявлена t(15;17)(q24;q21), ПЦР — химерный транскрипт PML/RARA 6,7%, тип транскрипта bcr1). При дообследовании дополнительно были выявлены HBsAg, репликация ДНК ВГВ в крови (457 копий), а также положительные серологические маркеры (анти-HBcore, анти-HBe), что было интерпретировано как реактивация ХВГВ. Маркеров вирусного гепатита С не выявлено. Пациенту был инициирован курс индукции АТО 0,15 мг/кг/сутки в сочетании с ATRA 45 мг/м^2/сутки в течение 30 дней.

Результаты и обсуждение. На 7-й день курса индукции отмечалось увеличение вирусной нагрузки ДНК ВГВ до 31 600 копий. Учитывая реактивацию хронического вирусного гепатита В, в схему терапии включен тенофовир 300 мг/сут. На фоне постоянной противовирусной терапии получена элиминация вирусной ДНК из крови к началу 3-й консолидации, пациенту проведена программа противоопухолевой терапии в полном объеме (1 курс индукции, 4 курса консолидации) без перерывов, при этом признаков клинически значимого синдрома цитолиза и печеночной недостаточности не отмечалось (табл.). Достигнута молекулярная ремиссия. Повторная реактивация ВГВ не наблюдалась.

Заключение. Назначение непрерывной противовирусной терапии ХВГВ позволило провести всю программу противоопухолевого лечения «АТО + ATRA» своевременно и в полном объеме без клинически значимой гепатотоксичности. У пациента достигнута полная ремиссия, сохраняющаяся более 2 лет, реактивации ХВГВ далее не отмечено. Данное наблюдение позволяет накопить клинический опыт, необходимый для формирования рекомендаций и уточнения терапевтических подходов.

Таблица. Динамика репликации ДНК ВГВ

	1 день курса	7 день курса	19 день курса	28 день курса	В период 2 консолидации	В период 3 консолидации	В период 4 консолидации
ПЦР HBV	+	+	+	+	+	–	–
Концентрация, мЕ/мл	457	31 600	258	67,3	250		

Модел С.В.[1], Семенова А.А.[1], Налбандян С.А.[1], Ильясова А.С.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Троицкая В.В.[1,2], Галстян Г.М.[1]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ФОРМУЛЫ BOGOSSIAN ДЛЯ РАСЧЕТОВ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КОРРИГИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ ПО ПОВЕРХНОСТНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С БЛОКАДАМИ НОЖЕК ПУЧКА ГИСА

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

Введение. Интервал QT является независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий. Однако при блокадах ножек пучка Гиса (БНПГ) его точное определение затруднено из-за удлинения деполяризации (QRS >120 мс), что приводит к ложному завышению корригированного QT (QTc) при использовании стандартных формул (Bazett, Fridericia, Hodges), не учитывающих ширину QRS. Для коррекции этого эффекта применяют формулу Bogossian (уменьшение QT на 50% от QRS) при блокадах левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и ее модификацию для блокад правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и бифасцикулярных блокад при QRS, не достигающих длительности в 160 мс (уменьшение на 25%).

Цель работы. Повысить точность расчета QTc у пациентов с БНПГ в гематологическом стационаре с помощью модифицированной формулы Bogossian и оценить ее влияние на тактику ведения пациентов.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 8 пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) и БНПГ, получавших терапию триоксидом мышьяка. На плановых ЭКГ проводился расчет QTc по стандартным формулам и с применением коррекции Bogossian (QTm = QT — 50%QRSb для БЛНПГ; QTm = QT — 25%QRSb для БПНПГ) с последующим пересчетом QTc. Пороговое значение удлинения QTc составляло 500 мс. Пример расчета QTc пациента Л. 41 года, М, с ОПЛ, БЛНПГ и с числом сердечных сокращений (ЧСС) 67 в 1 мин. представлен в таблице.

Результаты и обсуждение. У 6 из 8 пациентов расчеты по стандартным формулам показывали превышение критического порога QTc (>500 мс). У 4 из этих 6 пациентов применение коррекции по Bogossian позволило получить значения QTc (<500 мс), что исключило гипердиагностику синдрома удлиненной электрической систолы и помогло избежать необоснованной отмены химиотерапии. Эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии «Torsades de pointes» не регистрировалось.

Заключение. Дифференцированный подход к расчету QTc с использованием модифицированной формулы Bogossian в гематологическом стационаре повышает точность диагностики и безопасность терапии, минимизируя риски как необоснованной отмены химиотерапии, так и развития фатальных аритмий.

Таблица. Пример расчета QTc пациента Л. С БЛНПГ и ЧСС 67 уд./мин. в зависимости от применения формулы Bogossian

Вариант QT, использованный для коррекции	QT	Корригированный QT по Bazett	Корригированный QT по Fridericia	Корригированный QT по Hodges
		QTc(B) = QT/√RR	QTc (F) = QT/3√RR	QTc (H) = QT + + 1,75×(ЧСС 60)
Без применения формулы Bogossian (измеренный QT)	490 мс	518 мс	508 мс	502 мс
С применением формулы Bogossian	412 мс	436 мс	428 мс	425 мс
QTm = QT – 50% × QRSb				

Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Большаков В.А.

РОЛЬ МУТАЦИИ ГЕНА *STAT3* В РАЗВИТИИ НЕЙТРОПЕНИИ И АНЕМИИ ПРИ Т-КЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ) представляет собой хроническое лимфопролиферативное заболевание. Согласно литературным данным, наиболее частые клинические проявления обычно обусловлены рецидивирующими

инфекциями на фоне нейтропении. Этиология нейтропении при Т-ЛБГЛ до конца не выяснена, и несколько механизмов, включая гуморальные нарушения, инфильтрацию/замещение костного мозга и клеточно-опосредованную цитотоксичность, могут участвовать в ее патогенезе. Тяжелая степень нейтропении (<0,5×10^9/л) выявляется у 50% пациентов. Реже могут наблюдаться тромбоцитопения (20%) и/или анемия (50%). Мутации в генах *STAT3/STAT5b* при Т-ЛБГЛ встречаются в 30–70 и 2% случаев соответственно. В литературных источниках есть работы, которые показывают связь развития тяжелой степени нейтропении и анемии и наличие мутации в гене *STAT3* при Т-ЛБГЛ. Данный обзор позволяет систематизировать характерные изменения в анализах крови в зависимости от мутационного статуса.

Цель работы. Провести сравнительный анализ изменений гемограммы у пациентов с Т-ЛБГЛ в зависимости от мутационного статуса гена *STAT3/STAT5b*.

Материалы и методы. В данной работе мы проанализировали 31 случай с подтвержденным диагнозом Т-ЛБГЛ. У всех пациентов выполнены клинический анализ крови, определение мутаций в генах *STAT3/STAT5b*.

Результаты и обсуждение. Мутация в гене *STAT3* обнаружена у 22 пациентов (70,1%), мутация в гене *STAT5b* — у одного (4,5%). Среди 22 пациентов с мутацией в гене *STAT3*: нейтропения <0,5×10^9/л — 6 случаев (27%), тромбоцитопения <50×10^9/л — 1 (4,5%), анемия <90 г/л — 4 (18%). Среди 8 пациентов без мутации *STAT3*: нейтропения <0,5×10^9/л — 1 случай (12,5%), тромбоцитопения <50×10^9/л — 1 (12,5%). У пациента с мутацией в гене *STAT5b* клинически значимых отклонений в гемограмме не выявлено. Начало специфической терапии потребовалось в 15 случаях верифицированного Т-ЛГБЛ с мутацией в гене *STAT3* (68%), в 4 случаях (50%) Т-ЛГБЛ — без мутации в гене *STAT3*. Пациент с мутацией в гене *STAT5b* находится под наблюдением без терапии.

Заключение. Несмотря на отсутствие статистической значимости, следует отметить, что нейтропения тяжелой степени встречалась в 2 раза чаще в группе Т-ЛБГЛ с мутацией в гене *STAT3* (27% против 12,5%), а анемия — исключительно в этой группе (18% против 0%). Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных исследований. Необходимость проведения специфической терапии также чаще возникала в группе Т-ЛБГЛ с мутацией в гене *STAT3* (68% против 50%).

Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Шерстнев А.А., Ковригина А.М.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СОЧЕТАНИЯ НОДАЛЬНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ИММУНОФЕНОТИПОМ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ Т-ХЕЛПЕРОВ АНГИОИММУНОБЛАСТНЫЙ ТИП С САРКОМОЙ КАПОШИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что Т-клеточные лимфомы часто возникают на фоне иммунодефицита (ИД) или сами являются драйверными событиями для его развития. Соответственно у таких пациентов возможно наличие других заболеваний, ассоциированных с ИД, одним из них может являться саркома Капоши (СК). Рекомендованными схемами лечения для пациентов с АИТЛ являются курсы химиотерапии по программам CHOEP, CHOP, DA-EPOCH. Оба заболевания имеют общее звено патогенеза — активную неоваскуляризацию в опухолевом субстрате, что может служить дополнительной прикладной точкой включения леналидомида в схему лечения.

Цель работы. Описание успешного опыта лечения пожилого пациента с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы и саркомой Капоши.

Материалы и методы. Пациент Г., 72 лет, считает себя больным с 2021 года, когда отметил появление багровых пятен в области голеней и стоп. С мая 2024 года отметил резкое ухудшение состояния, появление ночной потливости, потерю аппетита, увеличение шейных, надключичных лимфатических узлов (л/у). На ПЭТ КТ выявлено накопление РФП в периферических л/у. Выполнена биопсия с шейного л/у справа. Гистологическая картина в образцах первоначально оказалась подозрительна на поражение при СК. Однако результат ИГХ-исследования материала соответствовал АИТЛ. В повторном прижизненном патологоанатомическом исследовании биоптата пораженного кожного участка голени морфологическая картина сочетания субстрата СК и АИТЛ. Трепанобиопсия костного мозга выявила вовлечение при АИТЛ. В биоптате кожи и костного мозга выявлена мутация G17V гена *RHOA*. Верифицирован диагноз: АИТЛ, протекающая с генерализированной лимфоаденопатией, поражением кожи, IV ст. по Ann Arbor, ECOG 2. СК с поражением кожи и слизистых. Учитывая возраст пациента, наличие первично-множественных аплазий, принято решение о проведении курсов химиотерапии по программе CHOEP с добавлением леналидомида. В связи с наличием публикаций о потенциально положительном терапевтическом эффекте винбластина в отношении СК и АИТЛ, винкристин был заменен на винбластин.

Результаты и обсуждение. Межкурсовой период осложнился развитием инфекционных осложнений: стоматит, двусторонняя очаговая пневмония, инфекция мягких тканей левой стопы, длительной персистенцией SARS-CoV-2. В связи с высоким риском повторных тяжелых инфекционных осложнений последующие курсы терапии проводились с редукцией доз на 50%. После 4 курсов химиотерапии на основании контрольной ПЭТ КТ, трепанобиопсии, молекулярных исследований констатирована ремиссия АИТЛ, частичная ремиссия СК, в связи с чем была рекомендована поддерживающая терапия леналидомидом, продолжение лечения СК у онкологов. На настоящий момент пациент в течение 11 месяцев находится на поддерживающей терапии леналидомидом, сохраняется ремиссия АИТЛ, продолжена специфическая терапия СК.

Заключение. Наше наблюдение описывает редкое сочетание АИТЛ и саркомы Капоши. Продемонстрированный случай указывает на сложность диагностики, а также необходимость исследования патогенеза коллизионных опухолей и возможных вариантов лечения как ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, так и саркомы Капоши.

Моздон М.А., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Большаков В.А., Рыбкина Е.Б., Дрокова Д.Г., Лавришинец К.А., Арангаев Э.С., Двирнык В.Н., Ковригина А.М.

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ Т-КЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ) представляет собой хроническое лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ), характеризуется клональной пролиферацией цитотоксических Т-лимфоцитов. Согласно международным рекомендациям критериями диагностики Т-ЛБГЛ являются: 1) повышение концентрации БГЛ в периферической крови более 2 тыс./мкл в течение более 6 месяцев; 2) аберрантный иммунофенотип (CD3$^+$, CD8$^+$, CD16$^+$, CD57$^+$, CD5dim и/или CD7dim, TCR-αβ+); 3) выявление клональной реаранжировки генов Т-клеточного рецептора. Данные критерии нуждаются в пересмотре ввиду наличия новых взглядов на патогенез заболевания. Открытие патогенетической значимости мутаций в генах *STAT3/STAT5b* при Т-ЛБГЛ, обнаружение характерных изменений при исследовании трепанобиоптата позволяют более достоверно верифицировать Т-ЛБГЛ.

Цель работы. Разработать комплексный алгоритм диагностики Т-ЛБГЛ.

Материалы и методы. Мы проанализировали 37 случаев с подозрением на Т-ЛБГЛ. У всех пациентов выполнены клинический анализ крови, иммунофенотипирование (ИФТ) и исследование Т-клеточной клональности крови/костного мозга по генам гамма-цепи

Т-клеточного рецептора (TCRG), у 32 пациентов выполнено исследование мутаций в генах *STAT3/STAT5b*.

Результаты и обсуждение. Аберрантный иммунофенотип был обнаружен у 29 (78%) пациентов, из них 4 (10,8%) — клональные по TCRgd, 17 (45,9%) — клональные по TCRab, 11 (29,7%) — клональные по TCRCb1. Одновременное исследование TCRab и TCRCb1 выполнено у трех больных, в этих случаях популяция клональна при исследовании TCRab и TCRCb1. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) Т-клеточная клональность по генам *TCRG* выявлена в 33 (89%) случаях.

Рис. Алгоритм диагностики

У трех пациентов с поликлональным результатом ПЦР-исследования также не подтверждена клональность при ИФТ. С использованием стандартных критериев диагноз Т-ЛБГЛ был верифицирован у 28 пациентов. При углубленном обследовании, включив в критерии определение мутаций в генах *STAT3/STAT5b*, гистологическое исследование костного мозга, диагноз был пересмотрен в 9 случаях. Мутация *STAT3* обнаружена у 62,5% (20 из 32) пациентов. Большинство случаев обнаружения мутации гене *STAT3* были сопряжены с наличием Т-клеточной клональности, подтвержденной методом ПЦР и ИФТ, был верифицирован диагноз Т-ЛБГЛ. Особый интерес представляли 3 случая, в которых выявлена Т-клеточная клональность при ПЦР-исследовании, но отсутствовал аберрантный иммунофенотип при ИФТ. Диагноз Т-ЛБГЛ был подтвержден обнаружением мутации в гене *STAT3*. Таким образом, на основании комплексного углубленного обследования диагноз Т-ЛБГЛ был верифицирован у 31 пациента. У 6 пациентов диагноз Т-ЛБГЛ не был подтвержден ввиду отсутствия мутаций в генах *STAT3/STAT5b* и отсутствия характерной картины поражения костного мозга, данные изменения отнесены к Т-клеточной клональности неопределенного значения.

Заключение. Согласно современному представлению о патогенезе Т-ЛБГЛ, накопленному опыту по диагностике и лечению Т-клеточных ЛПЗ, используемые ранее критерии диагностики нуждаются в пересмотре, включении в алгоритмы выполнение гистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга, определение мутаций в генах *STAT3/STAT5b* (рис.).

Момот Д.А.[1], Мамаев А.Н.[2], Момот А.П.[2]

РАННИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА, СВЯЗАННЫЕ С ГЕМОКОАГУЛЯЦИЕЙ И ФИБРИНОЛИЗОМ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В работе проведен оригинальный анализ свидетелей развития коагулопатии, связанной с тяжелым течением COVID-19, при учете исходов данной инфекционной патологии

Цель работы. Определить прогностические маркеры, связанные с воспалительной реакцией, гемокоагуляцией и фибринолизом, ассоциированные с неблагоприятным исходом при инвазии вируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Данное исследование проводилось у 96 больных (в возрасте от 22 до 88 лет) в первые сутки поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии с подтвержденным диагнозом COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. В течение первых 7 суток после госпитализации летальность у пациентов наблюдалась в 53% наблюдений. В ходе работы применен комплекс из 32 методов лабораторных исследований, описывающих маркеры воспалительного ответа, проявления эндотелиопатии, особенности изменений сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза, а также фибринолитических реакций. В контрольную группу вошли 43 практически здоровых лица обоего пола в возрасте от 20 до 26 лет.

Результаты и обсуждение. При анализе показателей на фоне инициации интенсивной терапии, связанной в том числе с активной оксигенацией, прогностически неблагоприятными оказались 8 из них. В их число вошли маркеры эндотелиопатии (фактор Виллебранда и тромбомодулин), уровень протромбина (фактора II), основные физиологические антикоагулянты (антитромбин и протеин С), а также уровни D-димера, плазминогена и комплекса «t-PA-PAI-1» — со стороны фибринолитической системы крови. В частности, было подтверждено, что фактор Виллебранда, тромбомодулин, антитромбин, протеин С, плазминоген, комплекс «tPA-PAI-1» и D-димер являлись достаточно надежными классификаторами (предикторами) исходов заболевания. Так, у семи перечисленных предикторов площадь под ROC-кривой (AUC) оказалась заметно больше 0,6, что указывает на их хорошее качество как классификаторов. При этом значения AUC статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от площади под диагональю, которая соответствует вероятности случайного прогноза в 50%. Лишь фактор II несколько выходил за пределы статистической значимости ($p = 0,073$). При этом чувствительность и специфичность ROC-моделей (доля истинно положительных / истинно отрицательных результатов классификации) в большинстве случаев составляла от 60 до 70%, что является удовлетворительным результатом.

Заключение. Представленные данные могут быть рассмотрены для принятия терапевтических решений, том числе при интенсификации терапии, в том числе в условиях поражения новыми генетическими вариантами коронавируса SARS-CoV-2.

Моор Ю.В.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКАЗАНИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Существующая материально-техническая база и структура Новосибирского клинического центра крови (НКЦК), позволили сформировать новое для отечественной трансфузиологии структурное подразделение-Центр амбулаторной трансфузиологической помощи, ожидаемые результаты от создания которого — снижение нагрузки на круглосуточные стационары, обеспечение трансфузионной терапии и экономическая эффективность.

Цель работы. Провести сравнительную оценку экономической эффективности оказания трансфузиологической помощи во внегоспитальных условиях и в условиях круглосуточного стационара.

Материалы и методы. Расчет финансового обеспечения осуществлялся на основании утвержденных тарифов (2023 г.) Фонда обязательного медицинского страхования в рамках территориальной программы государственных гарантий на проведение лечения

и диагностических исследований для амбулаторных и стационарных условий оказания медицинской помощи, использовались клинико-статистические группы (КСГ). Расчет стоимости услуг произведен на основе фактических расходов учреждения-суммарных затрат НКЦК, для чего были применены различные методы определения затрат — нормативный, учет фактических затрат.

Результаты и обсуждение. Расходы на 1 случай оказания медицинской помощи по профилю трансфузиология в дневном стационаре НКЦК на 01.01.2023 составили 21 387,03 руб., что превышает стоимость утвержденного тарифа, однако если провести расчеты на общее запланированное количество случаев, то сумма общего финансирования покрывает расходы на каждый конкретный случай оказания медицинской помощи. При сравнении стоимости тарифа в КСГ заболеваний Болезни крови для оплаты медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара, такими как Болезни крови (уровень 1) гемотрансфузия ds05.001.2 и в стационарных условиях — Анемии (уровень 1) st05.001, а также стоимости тарифа на оказание медицинской помощи при заболеваниях, входящих в КСГ Болезни крови (уровень 2) ds05.002 и Анемии (уровень 2) st05.002, получены следующие данные: в целом стоимость лечения в зависимости от подуровня медицинской организации в условиях дневного стационара Болезни крови (уровень 1) гемотрансфузия ds05.001.2 при сравнении с Анемии (уровень 1) st05.001 дешевле на 67,85–88,85%, при сравнении стоимости тарифа на оказание медицинской помощи при заболеваниях, входящих в КСГ Болезни крови (уровень 2) ds05.002 и Анемии (уровень 2)st05.002, получена разница в 465,95%. Данное сравнение не учитывает длительность проведенной терапии, которая может отличаться, косвенные затраты на нахождение пациента в круглосуточном стационаре, а также тяжесть состояния пациента, когда необходимо оказание медицинской помощи в круглосуточном стационаре. Однако при сравнении абсолютно сопоставимых клинико-статистических групп, части нозологий из которых медицинская помощь может оказываться как условиях дневного стационара, так и в условиях круглосуточного, экономически более целесообразно оказывать такую помощь в условиях дневного стационара.

Заключение. Проведенный сравнительный анализ подтверждает рациональное использование финансовых активов при оказании специализированной помощи по профилю трансфузиология во внегоспитальных условиях.

Моор Ю.В.

ВНЕДРЕНИЕ ПРИНЦИПОВ БЕРЕЖЛИВОГО ПРОИЗВОДСТВА В СИСТЕМУ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КОМПОНЕНТАМИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В НКЦК

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. С целью бесперебойного обеспечения компонентами крови медицинских организаций региона в адекватном объеме, поддержания неснижаемого запаса в достаточном количестве компонентов в банке крови в повседневной работе Новосибирского центра крови (НКЦК) в качестве методов и инструментов бережливого производства (БП) были использованы: система организации рабочего места (система 5S), организации процесса «канбан», стандартизированная работа, система непрерывного совершенствования (кайдзен) и «вытягивающий» тип заготовки компонентов крови.

Цель работы. Оценить эффективность использования принципов бережливого производства в практике учреждения службы крови.

Материалы и методы. При проведении исследования использовались данные новой автоматизированной системы трансфузиологии (НАИСТ) — 411/у «Журнал учета заготовки крови», 423/у-П1 «Ведомость движения крови и ее компонентов», 424/у-П «Сводка о наличии компонентов крови», Журналы приема заявок на компоненты донорской крови от медицинских организаций Новосибирской области.

Результаты и обсуждение. Пересмотрены процессы заготовки донорской крови и формирования запасов: полностью отказались от создания излишнего запаса компонентов крови в экспедиции. В отделе заготовки крови «выталкивающий» тип заготовки крови, когда передача компонентов крови, годных для клинического использования, осуществлялась в условиях жестко сформированного графика выполнения государственного задания независимо от существующей фактической потребности, заменен на «вытягивающий» тип, когда заготовка компонентов крови осуществляется только по заявке экспедиции исходя из имеющихся запасов и меняющейся потребности в гемокомпонентах. Все процессы отделения были строго стандартизированы в виде СОПов. С целью выполнения ежедневных заявок экспедиции и оперативного управления производственными мощностями внедрена система «канбан» с целью управления непрерывным потоком задач и визуализацией рабочего процесса. Из системы БП в работу экспедиции внедрены элементы концепций «5S» (сортировка, соблюдение порядка, содержание в чистоте, стандартизация, совершенствование) и «Кайдзен» (фокус на клиентах, создание межфункциональных и рабочих команд, самосовершенствование, анализ происходящего и т. д.), что позволило увеличить заготовку всей совокупности компонентов крови на 6,36% с 17356,8 л (в 2020 г.) до 18460,2 л (в 2024 г.), обеспечив общее увеличение выдачи компонентов крови на 9,32%, с 16824,6 до 18393,3 л, сократить в 12,28 раза списание по сроку годности эритроцитсодержащих компонентов крови (с 707,5 л в 2020 г. до 57,6 л в 2024 г.), при этом показатели среднесуточного запаса ЭСК в экспедиции оставались стабильными и составляли 1429,52 ± 185,7 дозы, несмотря на повышенную потребность медицинских организаций в компонентах крови.

Заключение. Внедрение элементов бережливого производства в рутинную практику учреждения службы крови позволило организовать процессы заготовки компонентов крови с учетом мониторинга ежедневных остатков по номенклатуре в экспедиции, поддерживать неснижаемый запас в достаточном количестве компонентов в банке крови, повысить обеспеченность компонентами крови медицинских организаций региона на 9,32%.

Морозова О.М., Миланович Н.Ф., Смольникова В.В., Лебедева Т.В., Усс А.Л.

РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ОСНОВАНИИ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии

Введение. Определение факторов прогноза течения ХЛЛ включает клинические, биологические и генетические прогностические параметры. Международный прогностический индекс ХЛЛ (CLL-IPI) был описан в 2016 году на основании данных о 3472 пациентах из 8 клинических испытаний, 1997–2007 годы (таблица). Некоторые методы обследования, такие как секвенирование, могут быть выполнены только в крупных клинических медицинских центрах. Продолжается поиск новых диагностических и прогностических факторов, которые могли бы использоваться в рутинной практике не только крупных медицинских центров, но и региональных клиник.

Цель работы. Выявить взаимосвязь иммунофенотипических и молекулярно-генетических маркеров для риск-стратификации ХЛЛ.

Материалы и методы. Иммунофенотип лимфоцитов определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSCantoII («Becton Dickinson», USA), оснащенного тремя лазерами 488, 633 и 405 нм в рабочей программе FACS Diva (v.6.1.3). FISH проводили с использованием ДНК-проб, комплементарных к локусам наиболее часто встречаемым цитогенетическим поломкам и мутациям генов при ХЛЛ. Методом FISH определяли del13q, del11q,

del17p, трисомию 12-й хромосомы. Количество обследованных пациентов — 115.

Результаты и обсуждение. Маркеры, необязательные для диагностики ХЛЛ, но необходимые для оценки прогноза и мониторинга опухолевой популяции ХЛЛ, — CD38, CD49d, CD11c, CD25 и ZAP-70. Цитогенетические аберрации нами выявлены более чем у 82% пациентов с ХЛЛ: изолированная делеция 13q14 выявлена только у 21,7%, в 17,4% случаев нами отмечалось сочетание делеции 13q14 с делецией гена *ATM* (11q22–q23) и гена *p53*, частота встречаемости гена *p53* — 4,3%, трисомии 12-й хромосомы — 8,7% и делеции гена *ATM* (11q22–q23) — 11,3%. Таким образом, благоприятный прогноз у 67 (58,2%) пациентов: из них нормальный кариотип — у 42 (36,5%), (del13q) — у 25 (21,7%); промежуточный прогноз — у 23 пациентов (20%): из них del11q (ATM) — у 13 пациентов (11,3%), трисомия 12-й хромосомы — у 10 (8,7%); неблагоприятный прогноз — у 25 пациентов (21,7%): из них del17p (TP53) — у 5 (4,3%), комплексный аберрантный кариотип — у 20 (17,4%). При анализе особенностей иммунофенотипа опухолевых В-лимфоцитов с различными цитогенетическими аберрациями было выявлено:

Таблица. Международный прогностический индекс при ХЛЛ (CLL-IPI)

Факторы прогноза	Результат	Баллы
FISH	del 17p/TP53 mutation	4
Сывороточный β2-MG	>3,5 мг/дл	2
RAI-стадия	I-IV	1
IgHV	немутированный	2
Возраст, лет	>65	1
Категория риска	**Шкала риска**	**5-летняя ОВ**
Минимальный риск	0-1	93%
Низкий риск	2-3	79%
Промежуточный риск	4-6	64%
Высокий риск	7-10	23%

- значимое повышение ($p = 0,03$) уровня экспрессии ZAP70 в группе пациентов с делецией TP53;
- взаимосвязь между значимым повышением уровня CD38 и делецией гена ATM (11q22.3) и трисомией 12-й хромосомы ($p < 0,0003$; $p < 0,02$ соответственно);
- увеличение экспрессии CD25 сопряжено с повреждениями тумор-супрессорного гена TP53 ($H = 3,6$; $p < 0,02$);
- в группе пациентов с уровнем экспрессией CD23 >70% медиана времени до необходимости начала терапии составила 35 мес., что значимо ($p = 0,017$) выше, чем в группе со сниженной экспрессией CD23 (≤70%), со значением медианы времени 4 мес.

Заключение. Таким образом, вариабельность экспрессии поверхностных антигенов CD38, CD25, CD23, ZAP70 ассоциирована с цитогенетическими аберрациями промежуточного и высокого риска и являются факторами прогноза заболевания.

Морозова О.М., Миланович Н.Ф., Талако Т.М., Нечай О.В., Дзюба Е.В., Стронгин Ю.С., Усс А.Л., Зверева Е.Л., Ястремский Д.О., Тимофеенко Н.С.

СЛУЧАЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ НЕРОДСТВЕННОГО ДОНОРА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛИМФОИДНОЙ И МИЕЛОИДНОЙ СИСТЕМ В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) рассматривается у пациентов с неэффективностью специфической терапии, в том числе таргетной. Кроме того, медиана общей выживаемости после алло-ТГСК не достигнута и составляет 71% через 1 год и всего 23% через 4 года после трансплантации (John G Gribben How and when I do allogeneic transplant in CLL. Blood. 2018 Jul 5;132(1):31–39. doi: 10.1182/blood-2018-01-785998. Epub 2018 May 11).

Цель работы. Представить результат аллогенной ТГСК от неродственного донора у пациента с ХЛЛ с использованием лучевой терапии в режиме кондиционирования.

Материалы и методы. Пациенту, 1989 года рождения, был установлен диагноз ХЛЛ в январе 2021 года. Нормальный кариотип, промежуточный риск. Исследование мутации IGHV не выполнялось из-за недоступности такого исследования. Первая линия терапии: 4 курса обинутузумаб + бендамустин в 2022 году. Полный ответ, минимальная остаточная болезнь не определялась (МОБ-). Прогрессия заболевания в январе 2023 года. Вторая линия терапии — венетоклакс + ритуксимаб 2024 год (6 месяцев лечения). Прекращение лечения из-за отсутствия венетоклакса. Прогрессия. С учетом молодого возраста, быстрой прогрессии заболевания после таргетной терапии, наличия HLA-совместимого 10/10 неродственного донора было принято решение об алло-ТГСК. До госпитализации в отделение трансплантации проведено повторное лечение венетоклаксом, достигнут полный ответ (МОБ+ 0,53% в костном мозге). В качестве режима кондиционирования была использована интенсивность-модулированная тотальная лучевая терапия в режиме TMLI (тотальное облучение миелоидной и лимфоидной ткани) в суммарной дозе 12 Гр в сочетании с циклофосфамидом и антитимоцитарным глобулином. Профилактика реакции трансплантат против хозяина — програф + микофенолата мофетил. Алло-ТГСК была выполнена 14.05.2025.

Результаты и обсуждение. Во время проведения режима кондиционирования токсичности, связанной с использованием лучевой терапии, мы не наблюдали. Отстройка кроветворения зафиксирована на +12 день. На +32 день пациент был выписан из стационара. На +60 день у пациента развилась острая реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи 2-й степени, купирована использованием глюкокортикостероидов в сочетании с трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток № 3. Контрольное исследование костного мозга через 4 месяца после алло-ТГСК — клональные В-лимфоциты не обнаружены.

Заключение. Место алло-ТГСК у пациентов с ХЛЛ дискутируется. Однако рефрактерность к лечению таргетными препаратами, наличие признаков неблагоприятного прогноза (del(17p)), *TP53*-мутация, комплексный кариотип), трансформация Рихтера могут выступать показаниями к алло-ТГСК. Использование лучевой терапии в режиме кондиционирования может улучшить результаты алло-ТГСК.

Мотин Ю.Г.[1], Мамаев А.Н.[1], Кошеед И.В.[2], Рудакова Д.М.[2], Мотина Н.В.[3], Шахматов И.И.[3], Черных А.С.[2]

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПУЛА ХРАНЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ПЛОТНЫХ ДЕЛЬТА-ГРАНУЛ

[1]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул; [3]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Важным компонентом грануломера тромбоцитов являются плотные дельта-гранулы (ПГ), получившие свое название из-за высокой электронной плотности, связанной с высоким содержанием в них ионов кальция и фосфора. Недостаточное содержание ПГ, их морфофункциональную неполноценность называют «дефицитом пула хранения», который проявляется кровоточивостью микроциркуляторного типа, нередко сходной с клиническими проявлениями болезни Виллебранда.

Цель работы. Определить ультраструктурные особенности пула хранения тромбоцитов при дефиците плотных гранул.

Материалы и методы. Выполняли электронно-микроскопическое исследование богатой тромбоцитами плазмы по методике J. White у 30 пациентов, страдающих микроциркуляторной кровоточивостью. Плотными гранулами считали электронноплотные образования округлой формы, а также с «хвостами» или «в виде кошелька», которые большинство лабораторий NASCOLA расценивают

как плотные дельта-гранулы (Hayward C.P. и др., 2012). Образования средней и низкой электронной плотности, небольших размеров или в виде «цепочек» не интерпретировались как ПГ и исключались из подсчета. Морфометрические исследования проводили с использованием программной оболочки ITEM электронного микроскопа Libra 120 (Carl Zeiss, Germany). Результаты представлены в виде значений (средняя арифметическая) ± SD.

Результаты и обсуждение. При исследовании в электронном микроскопе ПГ имели вид округлых, овальных или отростчатых структур с равномерным контрастированием. Среднее количество плотных гранул в одном тромбоците составляло 3,36 ± 0,76, что в соответствии с данными J.G. Brunet и др. (2018) соответствовало дефициту пула хранения. Плотные гранулы имели значительную вариативность размеров, составлявшую в среднем 179,5 ± 70,3 нм, что было ниже границ нормальных показателей (200–250 нм). Среди ПГ преобладали образования округлой формы, их количество составляло 90,4 ± 4,49%. Плотные гранулы подобного типа располагались диффузно по всей площади грануломера и относительно часто, в 21,8 ± 8,63% были ассоциированы с элементами открытой канальцевой системы. Отростчатые гранулы встречались значительно реже — в 6,5 ± 3,75%, располагались ближе к периферическим участкам грануломера. Размер тел отростчатых плотных гранул в целом соответствовал средним показателям, однако отростки могли достигать значительных размеров — до 1500–1700 нм и пересекали грануломер. Гранулы в «виде кошелька» обнаруживались еще реже, только лишь в 3,14 ± 2,63%, занимали периферические участки грануломера и характеризовались большими размерами — поперечник отдельных гранул превышал 500 нм, что обусловлено их ассоциацией с мембранами канальцевой системы тромбоцитов.

Заключение. У пациентов с синдромом микроциркуляторной кровоточивости и дефицитом пула хранения определяется значительная вариативность размеров плотных дельта-гранул с значительным численным преобладанием в их структуре гранул округлой формы, при этом ассоциация с элементами открытой канальцевой системы более характерно для гранул в «виде кошелька».

Мухаммадиев С.Б., Асилов С.С., Олимжонов К.А., Махамадалиева Г.З., Каюмов А.А., Махмудова А.Д.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ПРОГРЕССИЯ В ОЧЕНЬ ВЫСОКУЮ ГРУППУ РИСКА ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание с клональной пролиферацией плазматических клеток. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — стандартный метод консолидации ремиссии.

Цель работы. Описание случая клональной эволюции ММ с трансформацией в высокоагрессивную форму после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Пациент, 64 года. Диагноз ММ (IgA-λ) установлен в ноябре 2024 г. (секреция IgA 54 г/л, поражение почек, 53% ПК в миелограмме, β2-МГ 10 мг/л). По R-ISS — группа высокого риска. После 4 курсов VCD достигнут ОХЧО. В марте 2025 г. проведена высокодозная терапия мелфаланом (Mel140) и ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Пациент мужчина, 64 года, с дебютом заболевания в ноябре 2024 года. Диагноз установлен на основании клинико-лабораторных данных: наличие секреции IgA-лямбда (54 г/л), поражение почек (креатинин 143 мкмоль/л, мочевина 9,8 ммоль/л), в миелограмме 53% ПК, β2-МГ 10 мг/л. СЦИ на момент постановки диагноза не выявило хромосомных аномалий, ассоциированных с высоким риском. Однако по системе R-ISS пациент классифицирован как группа высокого риска (β2-МГ >5,5 мг/л + анемия/почечная недостаточность). Проведено четыре курса по протоколу VCD, на фоне чего был достигнут ОХЧО. Далее в соответствии с международными рекомендациями пациенту выполнена высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК. Режим кондиционирование по протоколу Mel140 (250 мг). 15 марта 2025 года было перелито 5×10^6 $CD34^+$/кг. Пациент выписан 3 апреля 2025 года. Наблюдение осуществлялось амбулаторно. В июне 2025 года на фоне жалоб на утомляемость и головокружение выполнено повторное обследование. Диагностированы анемия II ст., тромбоцитопения III ст., нейтропения III ст. При биохимическом анализе отмечено повышение креатинина до 174 мкмоль/л и мочевины до 11 ммоль/л. В миелограмме выявлено 8,4% плазматических клеток, уровень IgA-лямбда возрос до 93 г/л. ИФТ подтвердило наличие до 10,5% аберрантных клональных плазматических клеток. Цитогенетический анализ (СЦИ) выявил комплексный кариотип в 75% метафаз:

44,XY,-10,-17,t(1;8)(q23;q24),t(16;16)(p13;q22),t(1;17)(q32;q25),del(13q),der(14)[15]/46,XY[5].

Данные изменения расцениваются как маркеры крайне высокого риска по классификации IMWG.

Ключевые хромосомные аномалии:

–17 (моносомия 17) — потеря *TP53*, ассоциирована с крайне плохим прогнозом.

del(13q) — часто встречается при ММ, связана с неблагоприятным течением.

t(1;8), t(1;17) — редкие, однако вовлечение 1-й хромосомы (особенно 1q) указывает на агрессивный подтип.

Комплексный кариотип (>3 аномалий) — признак хромосомного хаоса, резко ухудшающий прогноз. Важно отметить, что перечисленные аномалии отсутствовали при постановке диагноза, что свидетельствует о клональной эволюции и трансформации заболевания в более агрессивную форму.

Заключение. Представленный случай демонстрирует развитие после ауто-ТГСК цитогенетических аномалий крайне высокого риска, включая потерю *TP53*, что свидетельствует о трансформации в рефрактерную форму. Это подчеркивает необходимость углубленного молекулярного мониторинга и применения таргетной терапии у пациентов высокого риска даже после трансплантации.

Мхитарян Л.А., Бакиров Б.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ (ХМПЗ)

ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ РФ

Введение. Современные исследования указывают на весомую роль хронического воспаления в патогенезе хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ). Одним из факторов, способствующих прогрессированию системного воспаления, является изменение состава микробиоты кишечника.

Цель работы. Определить состояние микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с ХМПЗ, а также оценить связь между видом получаемой терапии (гидроксимочевина, руксолитиниб, интерферон-альфа, отсутствие медикаментозной терапии) и нарушениями микробиоценоза кишечника.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 пациентов с Ph- ХМПЗ в возрасте от 20 до 86 лет. Средний возраст пациентов составил 60,08 ±14,47 года. Основными критериями включения были верифицированный диагноз по критериям ВОЗ 2016 и наличие постоянной терапии. Пациенты получали терапию основного заболевания препаратами: гидроксимочевиной — 45 пациентов (40,9%), интерфероном альфа — 26 (23,65%), руксолитинибом — 22 (20,0%) и группа пациентов, не получающих медикаментозную терапию, — 17 (15,45%). Каждому пациенту был проведен анализ кала на колонофлор-16 (количественная и качественная оценка состояния

микробиоценоза толстой кишки) для выявления дисбиотических нарушений методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы «КОЛОНОФЛООР-16 (биоценоз)» (ООО «Альфалаб», Россия).

Результаты и обсуждение. Наиболее часто встречаемым вариантом нарушения состава микробиоты толстого кишечника являлись наличие дисбиотических нарушений у 92,82% исследуемой популяции, снижение количества комменсальных микроорганизмов *Lactobacillus* spp. — у 46,36% обследованных, *Bifidobacterium* spp. — у 20,00% обследованных, реже — *Faecalibacterium prausnitzii* — у 6,36% обследованных. Наиболее распространенное нарушение микробиоценоза толстого кишечника среди пациентов — повышение *Enterobacter* spp. При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Enterobacter* spp. в количестве, превышающем 10^4 копий/мл, что является значимым фактором развития воспалительных заболеваний и рака толстого кишечника. Кроме того, в ходе исследования в фекалиях 110 пациентов с ХМПЗ выявлены анаэробный дисбаланс (у 18,19%), который служат показателем иммунодефицитных состояний. При анализе микробиома пациентов в зависимости от вида получаемой терапии, выявлены следующие отклонения в группе пациентов, получающих руксолитиниб чаще, чем в остальных группах встречаются снижение показателя численности *Bifidobacterium* spp. — 36,36%. В группе, получающих терапию гидроксимочевиной, чаще остальных выявляются наличие патогенных микроорганизмов, а именно повышение показателей численности *Staphylococcus aureus* (20,00%), *Clostridium perfringens* (24,44%). Напротив, в группе пациентов, получающих терапию интерферонами, не выявлено ведущих дисбиотических нарушений относительно остальных групп.

Заключение. У пациентов с ХМПЗ на фоне проводимой терапии диагностированы дисбиотические нарушения толстого кишечника, особо выраженные нарушения выявлены у пациентов, получающих терапию гидроксимочевиной. Учитывая полученные данные, необходимо продолжить дальнейшее изучение микробиоты кишечника у этих пациентов.

Наумова А.С.[1], Валиев Т.Т.[2], Федорова А.С.[1]

СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА У ДЕТЕЙ: ОПЫТ ДВУХ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

[1]РДКБ — филиал РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; [2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Болезнь Кастлемана (БК) у детей представлена, как правило, локальной формой и гиалиново-васкулярным морфологическим вариантом. Выбор терапевтических опций затруднен в связи с отсутствием единых стандартов лечения. С учетом доброкачественного течения цитостатическая терапия не используется. Выбор метода терапии при БК определяется распространенностью патологического процесса. При локальной форме БК показана хирургическая резекция пораженных лимфатических узлов, при неэффективности хирургического лечения рассматривается лучевая терапия.

Цель работы. Проанализировать клинико-диагностическое особенности БК у пациентов детского и подросткового возраста.

Материалы и методы. С 2011 по 2024 г. под наблюдением находились 16 пациентов с морфологически верифицированной БК в возрасте от 1 года до 17 лет. У всех пациентов установлена уницентрическая БК. Медиана возраста составила 10 лет. Распределение по полу: 8 мальчиков, 8 девочек.

Результаты и обсуждение. Вовлечение периферических лимфатических узлов отмечалось у 9 пациентов, при этом в 3 случаях были поражены подчелюстные лимфатические узлы, в 3 — паховые, в 2 — аксиллярные, 1 случай поражения надключичных лимфатических узлов. Длительность анамнеза (время от появления первых признаков заболевания до морфологической верификации диагноза) составила 2–96 мес. (медиана — 18 мес.). Внутрибрюшные лимфатические узлы были поражены у 3 пациентов, внутригрудные — у 3 пациентов, у 1 пациента — одновременное поражение лимфатических узлов заднего средостения и аортокавальной группы. У всех пациентов патологический процесс был выявлен случайно при плановом обследовании либо при обследовании по поводу других заболеваний. У 13 пациентов гистологически был выявлен гиалиново-васкулярный вариант БК, у 3 пациентов диагностирован плазмоклеточный вариант. В случаях поражения лимфатических узлов заднего средостения и парапанкреатических лимфатических узлов гистологически был подтвержден плазмоклеточный вариант. Рецидив заболевания после проведения первичного оперативного лечения развился у одной пациентки с поражением аксиллярного лимфатического узла с гиалиново-васкулярным вариантом БК. Отмечена и неэффективность применения тонкоигольной аспирационно-пункционной биопсии на диагностическом этапе — трем пациентам проводилась пункционная биопсия, при этом результаты цитологического исследования не позволяли установить точный диагноз. В каждом случае диагноз БК был установлен морфологически по результатам открытой биопсии пораженных лимфатических узлов.

Заключение. Представленные клинические наблюдения иллюстрируют необходимость своевременной диагностики редких доброкачественных лимфопролиферативных процессов у детей: обследование с позиции междисциплинарного подхода с обязательным привлечением детского онколога/гематолога, соблюдение показаний к назначению биопсии, выбор открытого метода биопсии как «золотого стандарта».

Невмержицкий П.И., Шнайдер А.А., Петрова Л.М., Капорская Т.С., Князюк Н.Ф., Дудин П.Е.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ

ГБУЗ «ИОКБ»

Рис. Этапы процесса управления рисками в гематологическом отделении

Введение. Процесс управления рисками включает в себя последовательное выполнение этапов, позволяющих использовать комплекс современных методов управления, направленных на снижение вероятности и последствий нежелательных событий. Для медицинских рисков, связанных с оказанием медицинской помощи гематологическим пациентам, деятельность по управлению рисками крайне актуальна, т.к. лечение связано с сопутствующей патологией, снижением иммунитета и побочными эффектами от лекарственного воздействия.

Цель работы. Представить опыт работы по управлению рисками в гематологическом отделении Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы (ГБУЗ «ИОКБ»).

Материалы и методы. Рассмотреть процесс управления рисками на операционном уровне, в отделении, оказывающем медицинскую помощь. Риск-менеджмент представляет собой постоянный и развивающийся процесс, учитывающий как операционные цели, так и стратегические направления. Были определены этапы процесса управления рисками, позволяющего после установления контекста риска

(отнесение к управленческому, обеспечивающему процессу или процессам оказания медицинской помощи) реализовывать качественную и количественную оценку риска, управление риском с использованием предупреждающих действий, а также принятие остаточного риска (рис.). Основной целью оценки рисков является подробное описание выявленных рисков в определенном формате, позволяющее провести их дальнейший анализ. Оценка последствий и вероятности каждого из рисков дает возможность расставить приоритеты и выделить те риски, которые требуется подробно изучить.

Результаты и обсуждение. Измерение риска может быть количественным, качественным или смешанным в части вероятности наступления события и его возможных последствий. Например, последствия с точки зрения угроз и возможностей могут быть измерены как высокие, средние и низкие. Вероятность также может быть высокой, средней и низкой, однако требуются различные определения для угроз и возможностей (табл.). Организации применяют разные методы измерения последствий и вероятностей событий. Например, для многих организаций достаточно использовать трехмерную матрицу оценки вероятности наступления события и его последствий. Последствия реализации рисков могут быть оценены общими терминами (минимальные, средние, максимальные) и в количественном выражении. Например, последствия катетер-ассоциированной инфекции могут быть выражены в денежном выражении, эквивалентном стоимости лечения

Заключение. Для управления рисками процесса оказания медицинской помощи по профилю «гематология» разработан алгоритм, включающий оценку вероятности и последствий рисков. Применение данного подхода позволяет управлять рисками, разрабатывая и выполняя комплекс предупреждающих действий, отслеживать остаточный риск и повторять комплекс мероприятий до полного устранения риска или его минимизации.

Таблица. Вероятность события (угрозы)

Оценка вероятности	Описание	Индикаторы
Высокая (вероятно)	Вероятность наступления каждый год или вероятность наступления события больше чем 25%	Потенциальная вероятность того, что событие наступит несколько раз в течение определенного периода времени (например, 10 лет). Событие произошло недавно.
Средняя (возможно)	Существует вероятность наступления события в течение 10 лет или вероятность наступления меньше чем 25%	Событие может произойти несколько раз в течение опред еленного периода времени. Сложно конт ролировать в силу влияния внешних факторов. Существует истории наступления события.
Низкая (отдаленно)	Практически отсутствует вероятность наступления события в течение 10 лет или вероятность наступления меньше чем 2%	Событие не наступало. Вероятность наступления события мала.

Нестерова Е.С.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Исраилова И.Л.[1], Магомедова А.У.[1], Багова М.О.[1], Фастова Е.А.[1], Марголин О.В.[1], Белкина Д.С.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Белова Я.С.[1], Худовекова А.С.[1], Гемджян Э.Г.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИМПУЛЬСНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

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

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) с отсутствием реаранжировки гена BCL2 диагностируется в 10–25% случаев нодальной ФЛ, имеет патогенетические особенности, повышенные риски гистологической трансформации, более агрессивное клиническое течение и худший прогноз по сравнению с группой ФЛ с наличием реаранжировки гена BCL2. Улучшение результатов лечения за счет применения интенсивной импульсной терапии в группе больных ФЛ с отсутствием реаранжировки гена BCL2 (достижение общего противоопухолевого ответа 77%) ассоциировано с высокими рисками развития панцитопении, фебрильной нейтропении (ФН) и инфекционных осложнений, что приводит с вынужденному снижению дозоинтенсивности препаратов, а это снижает эффективность лечения.

Цель работы. Оценить эффективность препарата эмпэгфилграстим, применяемого для снижения частоты возникновения и продолжительности нейтропении 3–4-й степени, а также для сохранения дозоинтенсивности препаратов у больных ФЛ, получающих интенсивную импульсную терапию.

Материалы и методы. В проведенное когортное сравнительное исследование были включены 33 пациента с нодальной ФЛ, проходившие лечение в период с 2022 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России и получившие терапию по схеме R-L-mNHL-BFM-90 (протокол «FL-2022»). В исследовании проведено сравнение эффективности филграстима (n = 21, введение выполнялось в межкурсовой период на усмотрение врача в дозе 480 мкг подкожно) и эмпэгфилграстима (Экстимия® БИОКАД)(n = 12, введение выполнялось через 24–48 часов после окончания курса химиотерапии в дозе 7,5 мг подкожно) после 1 курса ПХТ. В 88% случаев первый курс соответствовал блоку А по схеме R-L-mNHL-BFM-90.

Результаты и обсуждение. Группы больных, которые получили филграстим (медиана возраста 47 лет (27–61)) и эмпэгфилграстим (медиана возраста 49 лет (33–60)), по клинико-демографическим характеристикам были сопоставимы. В группе больных, которым вводился филграстим, медиана количества инъекций препарата составила 6 (1–10) и соответствовала 1 введению эмпэгфилграстима в группе введения эмпэгфилграстима. В группе больных, которые получили филграстим, по сравнению с группой, получившей эмпэгфилграстим, в межкурсовой период наблюдались: более низкий уровень лейкоцитов (p = 0,050), больше количество дней нейтропении 3–4-й степени (p = 0,001)), более глубокая тромбоцитопения (p = 0,032), требовавшая в 80% случаев проведения заместительной трансфузионной терапии, и более частое (в 3 раза) назначение антибактериальной терапии на фоне нейтропении 3–4-й степени (p = 0,003) (табл.). В обеих группах была одинаково сохранена дозоинтенсивность последующего курса терапии.

Заключение. Первичная профилактика ФН введением эмпэгфилграстима у больных ФЛ из группы высокого риска, получивших высокодозную импульсную химиотерапию, позволила значимо снизить частоту развития нейтропении 3–4-й степени, уменьшить «глубину» тромбоцитопении и потребность в заместительной трансфузионной поддержке, а также снизить потребность в антибактериальной терапии. Эмпэгфилграстим (как и филграстим) позволил сохранить дозоинтенсивность режимов терапии, что существенно улучшило результаты лечения.

Таблица. Показатели пациентов в группах сравнения

Показатели	Эмпэгфилграстим, n = 12	Филграстим, n = 21	p
Лейкоциты (min), Med (IQR), ×10⁹/л	1,38 (0,58–2,06)	0,7 (0,44–0,83)	0,05
Тромбоциты (min), Med (IQR), ×10⁹/л	38,5 (24,25–100,5)	23 (16,5–39,5)	0,032
Длительность нейтропении 3–4-й степени, Med (IQR), дни	0,0 (0,0–2,0)	4,0 (2,5–6)	0,001
Частота АБ-терапии в период нейтропении 3–4-й степени (ФН) АБ-терапии	36% (5/12)	100% (21/21)	0,003

Med — медиана, IQR – межквартильный интервал, SD — стандартное отклонение, АБ — антибактериальная.

Никулина Е.Е.[1], Северина Н.А.[1], Бидерман Б.В.[1], Большаков И.В.[1], Ковригина А.М.[1], Королева Д.А.[1,2], Магомедова А.У.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Судариков А.Б.[1]

ЧАСТОТА И СОЧЕТАНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *MYD88* И *CD79B* ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

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

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) представляет собой биологически и клинически гетерогенную группу агрессивных В-клеточных неоплазий. В рамках предложенной молекулярно-генетической стратификации (классификационный алгоритм LymphGen (Wright G.W. et al., 2020)) выделяют генетические кластеры (MCD, BN2, N1, A53 и др.), различающиеся профилем драйверных мутаций и клиническим течением. Кластер MCD характеризуется активацией NF-κB-сигнального пути, ассоциированной с мутациями *MYD88* и *CD79B*, и чаще выявляется при экстранодальных формах ДВККЛ, включая поражение иммунопривилегированных локализаций и при первичных лимфоме молочной железы, отличается агрессивным течением и высоким риском рецидивов.

Цель работы. Оценить частоту выявления мутаций гена *CD79B* в подгруппе пациентов с мутацией p.L265P гена *MYD88* и/или поражением иммунопривилегированных органов и молочной железы при ДВККЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 23 пациента с ДВККЛ, обследованных в 2024–2025 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в том числе с поражением ЦНС (n = 7), яичка (n = 1), молочной железы (n = 4), орбиты глаза (n = 4). ДНК выделяли из опухолевых биоптатов стандартными методиками. В-клеточную клональность исследовали по протоколу BIOMED-2; мутацию p.L265P гена *MYD88* выявляли аллель-специфичной ПЦР; мутации гена *CD79B* (5-й экзон) — при помощи высокопроизводительного секвенирования (Illumina, MiSeq).

Результаты и обсуждение. В-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелых и/или легких цепей иммуноглобулинов (IGH/IGK) подтверждена в 21 из 23 образцов. Мутация p.L265P гена *MYD88* (MN_002468) выявлена в 19/23 (83%) случаев. Мутации гена *CD79B* (NM_000626) обнаружены в 11/23 (48%) образцов; сочетанное выявление мутаций в генах *MYD88* и *CD79B* отмечено в 8/19 случаев (42%). Мутации гена *CD79B* наиболее часто в 8/11 случаев (72%) приводили к аминокислотным заменам p.Y196S/C/N/H. Однократно найдены редкие варианты p.L199P, p.E197G и сочетание вариантов p.A188P (18%) с p.Y196S (18%), которые находились на одном аллеле. В 2 случаях из 4 при поражениях молочной железы были выявлены мутации p.Y197 CD79B в отсутствие мутации p.L265P гена *MYD88*.

Заключение. Частое совместное выявление мутаций «горячих точек» генов *MYD88* и *CD79B* делает их удобными потенциальными мишенями для разработки диагностических наборов на основе реал-тайм ПЦР. Это особенно важно при исследовании жидкостных биоптатов (стекловидное тело, циркулирующая свободная ДНК) и образцов с малым объемом доступного материала (парафиновые блоки, тонкоигольная аспирационная биопсия). Выявление мутаций гена *CD79B*, приводящих к аминокислотной замене p.Y196, при отсутствии мутации p.L265P гена *MYD88* указывает, что мутационный статус гена CD79B может выступать дополнительным маркером для диагностики и мониторинга заболевания.

Носков К.К., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Подсевалов В.С., Давыдкин И.Л.

РОЛЬ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ^{18}F-ФДГ-ЗАХВАТА ПО ПЭТ-КТ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Кардиотоксичность (КТ), индуцированная противоопухолевой терапией, часто развивается бессимптомно и выявляется уже на стадии необратимых изменений. ПЭТ-КТ с использованием ^{18}F-ФДГ может выступать в качестве нового метода ранней верификации КТ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), который позволяет оценить метаболическую активность миокарда.

Цель работы. Оценить диагностическую значимость динамического анализа миокардиального захвата ^{18}F-ФДГ по данным ПЭТ-КТ для раннего выявления КТ у пациентов, получавших R-CHOP.

Материалы и методы. В рамках клинической апробации МЗ РФ проведено сравнительное исследование 158 пациентов: 50 — с развившейся КТ (65,5 (56,0; 72,0) года, мужчин — 27 (54,0%)) и 108 — без нее (54,0 (46,5; 65,5), мужчин — 51 (47,2%)). Все пациенты получали R-CHOP. Оценка миокардиального ^{18}F-ФДГ-захвата проводилась по трем визитам (до начала терапии, через 3 и 6 месяцев).

Результаты и обсуждение. Пациенты были сопоставимы по полу, факту табакокурения, схеме получаемой терапии на старте исследования (табл. 1). На фоне сопоставимого распределения баллов ^{18}F-ФДГ-захвата на первом визите (p > 0,05), к 3-му и 6-му месяцам терапии у пациентов с КТ отмечалось достоверное увеличение доли случаев с высоким захватом: на визите 2 в отношении 3 баллов — 42% против 26,8% (p = 0,016), на визите 3 в отношении 5 баллов — 40% против 32,3% (p = 0,029) (табл. 2). Одномоментно с этим в группе пациентов с КТ эти изменения сопровождались повышением уровней тропонина и NT-proBNP, увеличением КСР, КДР, ИММЛЖ и снижением GLS LV уже на 3-м месяце, что указывает на ранние структурно-функциональные и метаболические нарушения. Таким образом, динамика ^{18}F-ФДГ-захвата коррелирует с маркерами миокардиального повреждения и ремоделирования, предшествуя выраженным клиническим проявлениям кардиотоксичности.

Заключение. Динамическая оценка миокардиального ^{18}F-ФДГ по ПЭТ-КТ представляет собой перспективный метод ранней диагностики кардиотоксичности у пациентов, получающих R-CHOP. Выявление прогрессивного увеличения метаболической активности миокарда на фоне химиотерапии может служить прогностическим маркером и основанием для своевременной кардиопротекции.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.

Показатель	Кардиотоксичность (n = 50)	Без кардиотоксичности (n = 108)	p-значение
Возраст, полных лет	65,5 (56,0;72,0)	54,0 (46,5;65,5)	<0,001
ИМТ, кг/м^2	27,4 (24,5;29,6)	23,7 (21,2;26,7)	<0,001
Пол, м/ж	27 (54,0%) / 23 (46,0%)	51 (47,2%) / 57 (52,8%)	0,428
Курение, n (%)	17 (34,0%)	33 (30,6%)	0,714
Работа, n (%)	20 (40,0%)	74 (68,5%)	0,001

Таблица 2. Динамика метаболической активности кардиомиоцитов

Баллы	Кардиотоксичность (n = 50)	Без кардиотоксичности (n = 108)	p-value
1 визит	2 балла — 24 (48,0%) 3 балла — 17 (34,0%) 4 балла — 9 (18,0%)	2 балла — 48 (44,5%) 3 балла — 36 (33,3%) 4 балла — 24 (22,2%)	0,806 0,922 0,692
2 визит	2 балла — 15 (30,0%) 3 балла — 14 (28,0%) 4 балла — 18 (36,0%) 5 баллов — 3 (6,0%)	2 балла — 25 (23,2%) 3 балла — 54 (50,0%) 4 балла — 29 (26,8%)	0,469 0,016 0,326 0,052
3 визит	2 балла — 14 (28,0%) 3 балла — 16 (32,0%) 4 балла — 11 (22,0%) 5 баллов — 9 (18,0%)	2 балла — 25 (23,2%) 3 балла — 48 (44,5%) 4 балла — 29 (26,8%) 5 баллов — 6 (5,5%)	0,646 0,191 0,649 0,029

Нужный Е.П.[1], Филатов А.С.[1], Латышев В.Д.[2,3], Поминова С.М.[1], Лукина Е.А.[2], Иллариошкин С.Н.[1]

КЛИНИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИСТИОЦИТОЗОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС У ПАЦИЕНТОВ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА

[1]ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — это гетерогенная группа редких заболеваний, в основе которых лежит патологическая аккумуляция клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Поражение ЦНС наиболее часто наблюдается при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (ГКЛ) — 10–25%, болезни Эрдгейма — Честера (БЭЧ) — 30–40%. Учитывая редкость данных патологий, трудности диагностики гистиоцитозов с изолированным поражением ЦНС, полиморфизм нейровизуализационных проявлений, актуальным является подробное исследование данной когорты больных.

Цель работы. Изучить нозологический спектр гистиоцитозов с поражением ЦНС, неврологические проявления и нейровизуализационные паттерны у данных больных.

Материалы и методы. В исследование включено 14 пациентов с различными вариантами гистиоцитозов и признаками поражения ЦНС (М/Ж — 6/8, медиана возраста — 41,5 года). Проведен анализ медицинской документации, оценка неврологического статуса, МРТ головного мозга с контрастированием.

Результаты и обсуждение. Нозологическая структура гистиоцитозов в исследуемой выборке представлена в таблице. Медиана длительности заболевания составила 5 (1–16) лет. У 4 больных заболевание дебютировало с неврологических симптомов, у 3 пациентов отмечалось изолированное поражение ЦНС. Мутация BRAF V600E обнаружена у 4 (28,6%) больных (у 2 — в свободной ДНК крови и ликвора). Наиболее частыми экстраневральными проявлениями были поражение трубчатых костей (50,0%), кожи (42,8%), почек и мочеточников (28,6%), легких (14,3%), костей черепа (14,3%) и аорты (14,3%). Гипопитуитаризм верифицирован у 5 (35,8%) больных. Неврологический статус оценен у 8 пациентов, выявлены мозжечковая атаксия (8/8), пирамидный (4/8), бульбарный (3/8) и псевдобульбарный (2/8) синдромы, когнитивные (2/8) и аффективные (4/8) нарушения, фокальная эпилепсия (2/8), миелопатия (1/8). На МРТ головного мозга у большинства больных выявлены Т2-гиперинтенсивные диффузно-очаговые изменения в стволе мозга и мозжечке (12/14), утолщение воронки гипофиза (9/14), отсутствие нормального повышения МР-сигнала в режиме Т1 от структуры нейрогипофиза (12/14). Опухолеподобные инфильтраты в мягких тканях головы, костях свода черепа, орбитах и придаточных пазухах носа определялись у 7/14 пациентов. У 2/14 пациентов выявлены атрофические изменения мозжечка, у 3/14 — атрофические изменения среднего мозга. Очаговое накопление контрастного препарата в веществе головного мозга отмечалось у 4/14 пациентов, у 1 пациента — диффузное поражение твердой мозговой оболочки в области большого серповидного отростка.

Заключение. Характерными неврологическими проявлениями гистиоцитозов с поражением ЦНС являются мозжечковая атаксия, стволовая симптоматика с пирамидным синдромом и аффективные нарушения. Наиболее специфичными МРТ-признаками поражения ЦНС являются: диффузно-очаговые изменения в стволе мозга и мозжечке, утолщение воронки гипофиза и отсутствие нормального повышения МР-сигнала в режиме Т1 от структуры нейрогипофиза. Внемозговые опухолеподобные инфильтраты могут иметь различную форму и локализацию, но их особенностью является пониженный МР-сигнал в режиме Т2 и наличие интенсивного накопления контрастного препарата.

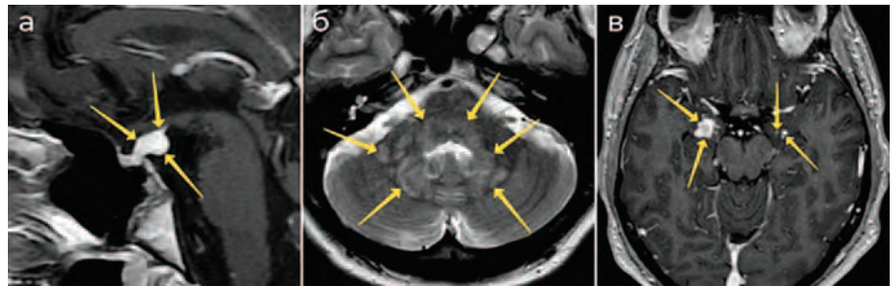


Рис. 1. Наиболее специфичные МРТ-признаки гистиоцитозов с поражением ЦНС. а — утолщение воронки гипофиза; б — диффузно-очаговые Т2-гиперинтенсивные зоны в стволе мозга и обоих полушариях мозжечка, локализующиеся преимущественно вокруг четвертого желудочка; в — контраст-накаливающие очаги в миндалевидных телах обеих височных долей (могут встречаться в разных отделах головного мозга)

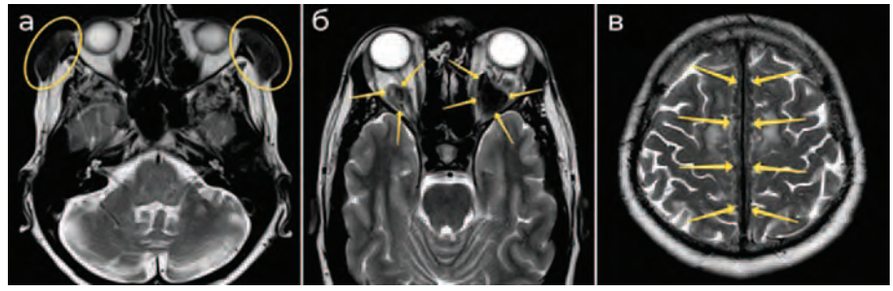


Рис. 2. Внемозговые проявления гистиоцитозов с поражением ЦНС. На рисунках показаны опухолеподобные инфильтраты в мягких тканях скуловых областей (а), орбитах (б) и большом серповидном отростке (в), имеющие пониженную интенсивность МР-сигнала в режиме Т2

Таблица. МРТ-признаки поражения головного мозга и его оболочек, мягких тканей головы и костей свода черепа при гистиоцитозах с поражением ЦНС (СДК — системная диссеминированная ксантогранулема)

	БЭЧ (*n* = 7)	ГКЛ (*n* = 5)	БЭЧ + ГКЛ (*n* = 1)	СДК (*n* = 1)
Диффузно-очаговые изменения в стволе мозга и мозжечке	5/7	5/5	1/1	1/1
Утолщение воронки гипофиза	4/7	3/5	1/1	1/1
Отсутствие нормального повышения интенсивности МР-сигнала в режиме Т1 от структуры нейрогипофиза	6/7	4/5	1/1	1/1
Атрофические изменения мозжечка	2/7	0/5	0/1	0/1
Атрофические изменения среднего мозга	1/7	2/5	0/1	0/1
Наличие опухолеподобных инфильтратов в костях черепа и/или мягких тканях головы	5/7	1/5	1/1	0/1
Контраст-накапливающие очаги/зоны в веществе головного мозга	1/7	3/5	0/1	1/1
Поражение оболочек головного мозга	1/7	0/5	0/1	0/1

Овсянникова Л.С.[1], Королева О.М.[1], Кузьмина Л.А.[1], Васильева В.А.[1], Масликова У.В.[1], Пичугина А.А.[1], Падерина А.С.[1], Андреенко А.И.[1], Борисова Ю.В.[1], Баксанов Т.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ СКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Склеротическая форма хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) — достаточно редкое осложнение с высоким уровнем летальности, приводящее к инвалидизации. Зачастую такая форма хрРТПХ резистентна к стандартной иммуносупрессивной терапии и представляет особую клиническую проблему ввиду отсутствия унифицированных рекомендаций по лечению.

Цель работы. Представить клинический случай терапии пациента с тяжелой склеротической формой хрРТПХ.

Материалы и методы. Пациент К., 1976 г. р., диагноз хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хроническая фаза, был установлен в апреле 2022 г., через 6 месяцев констатирована прогрессия ХМЛ в миелоидный бластный криз. Проведена химиотерапия + ингибиторы тирозинкиназ, достигнут большой молекулярный ответ и 02.02.2023 выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора, (Flu180Bu8). С +2 месяцев алло-ТГСК с противорецидивной целью проводилась терапия нилотинибом (600 мг/сут.).

Результаты и обсуждение. На сроке +3 месяца алло-ТГСК диагностирована тяжелая хрРТПХ (кожа 2б, печень 1б, глаза 2б, слизистые 2б). На фоне терапии преднизолоном 1 мг/кг/сут. достигнут частичный ответ (кожа — 0б, печень 0б, глаза 0б, слизистые 1б), проводилась постепенная отмена. Нас сроке +9 месяцев алло-ТГСК развился рецидив хрРТПХ с поражением кожи (3б) и слизистых (2б). Возобновление приема преднизолона было неэффективно, к терапии добавлен руксолитиниб 20 мг/сут. Однако на этом фоне отмечалась дальнейшая прогрессия хрРТПХ с поражением кожи, появились диффузные склеротические изменения на коже (3б) с изъявлениями и незаживающими язвами в области голеностопных суставов (рис. 1, 2). Проводилась терапия метотрексатом 10 мг/м² еженедельно, что не привело к значимому улучшению. В качестве следующей линии терапии проводились сеансы экстракорпорального фотофореза (ЭКФ), а также выполнено 4 введения ритуксимаба 375 мг/м², достигнута стабилизация хрРТПХ, однако сохранялись глубокие склеротические изменения. Проводилась регулярная хирургическая обработка язв голеней, были продолжены процедуры ЭКФ, руксолитиниб, а также к терапии добавлен антифиброзный препарат Д-пеницилламин. Спустя 5 месяцев комбинированной терапии отмечена выраженная положительная динамика в виде регрессии изъязвлений, уменьшения индурации кожи и достигнута полная эпителизация язв голеней (рис. 3, 4).

Заключение. Данный случай иллюстрирует высокую резистентность тяжелой фиброзной кожной формы хрРТПХ к стандартной ступенчатой терапии. Достижение ремиссии стало возможным лишь при длительной комбинированной терапии, объединяющей экстракорпоральную иммуномодуляцию (ЭКФ), таргетную (руксолитиниб), антифиброзную (Д-пеницилламин) и местную терапию. Опыт подчеркивает необходимость разработки алгоритмов для ведения подобных рефрактерных форм хрРТПХ.

Рис. 1. Диффузные склеротические изменения на коже (3б) с изъявлениями и незаживающими язвами в области голеностопных суставов

Рис. 2. Диффузные склеротические изменения на коже (3б) с изъявлениями и незаживающими язвами в области голеностопных суставов

Рис. 3. Положительная динамика в виде регрессии изъязвлений, уменьшения индурации кожи, полная эпителизация язв голеней

Рис. 4. Положительная динамика в виде регрессии изъязвлений, уменьшения индурации кожи, полная эпителизация язв голеней

Оганнисян А.А., Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К., Биджиева М.Б.

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ И СПОРАДИЧЕСКАЯ ЛИМФОМА БЕРКИТТА: ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ (2001–2025), ОПЫТ МКНЦ ИМ А.С. ЛОГИНОВА

ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой высокоагрессивную В-клеточную лимфому с экстремальной скоростью пролиферации. У ВИЧ-инфицированных пациентов риск развития ЛБ повышен в десятки раз. Исторически прогноз при ВИЧ-ассоциированной ЛБ был крайне неблагоприятным, однако за последние два десятилетия произошли значительные изменения как в лечении лимфом, так и в терапии ВИЧ-инфекции, что требует сравнительной оценки исходов в разные периоды.

Цель работы. Провести сравнительный анализ клинических особенностей, эффективности и безопасности терапии лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в различные временные периоды.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 85 пациентов с верифицированной ЛБ, разделенных на 4 группы: ВИЧ-негативные (2001–2020, n = 32), ВИЧ-позитивные (2001–2020, n = 28), ВИЧ-негативные (2020–2025, n = 13) и ВИЧ-позитивные (2020–2025, n = 12). Оценивались демографические, клинико-лабораторные показатели, применяемые протоколы терапии, ответ на лечение и общая выживаемость.

Результаты и обсуждение. В современном периоде зафиксировано значительное улучшение иммуно-вирусологического статуса ВИЧ-позитивных пациентов: медиана CD4+ выросла со 136 до 280 кл/мкл (p = 0,002), доля с неопределяемой вирусной нагрузкой увеличилась с 13,6 до 35,7%. Отмечен переход к интенсивным протоколам химиоиммунотерапии (R-DA-EPOCH, R-NXL-BFM 90, ЛБ-М-04) с частотой применения 71–75% против 20% ранее. Двухлетняя общая выживаемость в современных когортах составила 83,3% у ВИЧ-негативных и 78,6% у ВИЧ-позитивных пациентов против 40,0 и 36,4% в исторических когортах (p < 0,001). В современном периоде ВИЧ-статус не оказывал значимого влияния на выживаемость (HR = 1,05; p = 0,812). Частота полной ремиссии повысилась до 75,0 и 71,4% соответственно. Снизилась токсичность лечения: длительность агранулоцитоза сократилась более чем в 2 раза, частота фебрильной нейтропении — с 45,2 до 12,8%.

Заключение. Современные подходы к терапии лимфомы Беркитта, включающие интенсивные протоколы химиоиммунотерапии, оптимизированную антиретровирусную терапию и агрессивную сопроводительную поддержку, позволили добиться сопоставимых показателей эффективности и выживаемости у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов. ВИЧ-статус перестал быть негативным прогностическим фактором, что позволяет рассматривать ЛБ у ВИЧ-позитивных пациентов как потенциально излечимое заболевание при условии применения современных комплексных терапевтических стратегий.

Ольховский И.А.[1], Тимечко Е.Е.[2], Якимов А.М.[2], Тюменцева А.В.[3], Столяр М.А.[3], Горбенко А.С.[3]

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСКРИПТОМА CD34⁺ КЛЕТОК ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

[1]Красноярский филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; [3]ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН

Введение. Драйверные и сопутствующие соматические мутации имеют большое диагностическое значение при Ph-негативные миелопролиферативных новообразованиях (МПН), но не являются строго специфичными, и первичные генетические события, ведущие к малигнизации, остаются неизвестными. Развитие аналитических технологий, позволяющих оценивать множество отдельных внутриклеточных молекул РНК, предоставляют новые возможности для изучения молекулярного патогенеза заболеваний. Действительно, какими бы ни были повреждения генома клетки: хромосомные аберрации, соматические мутации или нарушения метилирования, все эти нарушения неизбежно отражаются на количестве и соотношении отдельных молекул РНК. Учитывая актуальность изучения молекулярных механизмов канцерогенеза, неоднократно предпринимались попытки поиска специфических изменения профиля транскриптома кроветворных клеток при разных нозологических вариантах МПН.

Цель работы. Биоинформационный анализ доступных баз данных определения уровня экспрессии генов методом микрочипирования в CD34⁺ клетках у пациентов с МПН.

Материалы и методы. В свободном доступе обнаружены три базы первичных результатов анализа транскриптома CD34⁺ клеток пациентов с МПН, совпадающих по аналитической платформе Affymetrix: GEO ID GSE103237, GSE136335 и GSE174060. Процессинг данных проводился в интегрированной среде разработки RStudio с использованием пакета oligo. Нормализация генной экспрессии проводилась методом Robust Multiarray Average (RMA). Анализ дифференциальной экспрессии генов у пациентов с разными вариантами МПН (ИП — истинная полицитемия; ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия; ПМФ — первичный миелофиброз) проводился с использованием пакета limma. В качестве дифференциально экспрессированных генов (ДЭГ) принимались гены с FDR-скорректированным значением *p*-value <0,05. При метаанализе использовали комбинации методов Фишера и Стауфера. Финальную фильтрацию данных проводили при помощи процедуры Jackknife, что способствовало максимальному повышению надежности результатов. Поиск статистически значимых различий между группами и их визуализацию осуществляли с использованием пакета Statannotations. Функциональное аннотирование проводили с использованием программного обеспечения ShyniGo 0.85

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с ЭТ было выявлено 57 с ИП 827 и при ПМФ 2439 ДЭГ по сравнению с контролем. Значимые сдвиги экспрессии 32 генов были характерны для всех вариантов МПН (рис. 1 и 2). В попарных сравнениях были выявлены группы ДЭГ, уникальные для отдельных вариантов МПН, их функциональная аннотация подтвердила вовлеченность в регуляцию репарации ДНК, апоптоза, пролиферативной и функциональной активации, развитие иммунных и воспалительных процессов. Экспрессия PIM1 увеличивается в ряду контроль — ЭТ-ИП-ПМФ (рис. 3), что соответствует концепции Дамешика о «биологическом континууме» патогенетического механизма МПН.

Заключение. Выявленные различия экспрессии генов открывают новые диагностические подходы и потенциальные терапевтические мишени. Анализ транскриптома CD34⁺ клеток может позволить улучшить стратификацию риска, персонализировать терапию и оперативно определять ее эффективность.

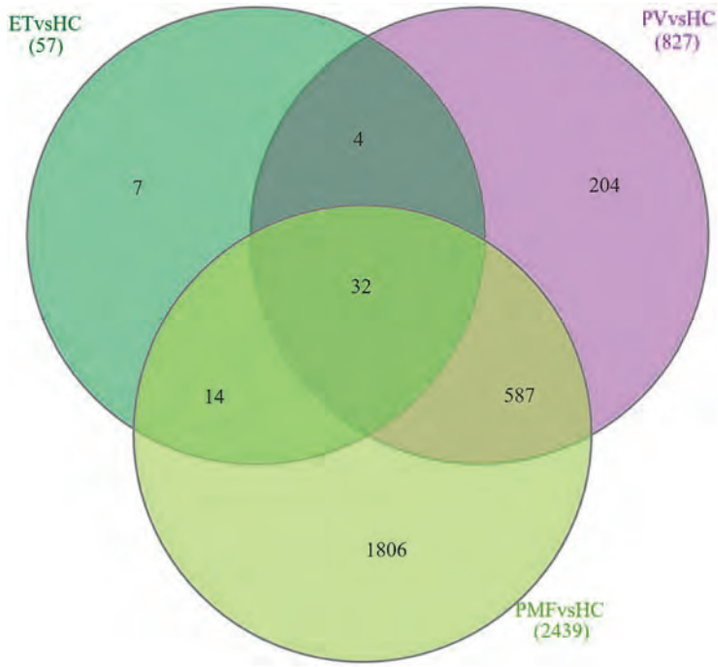


Рис. 1. Диаграмма Венна

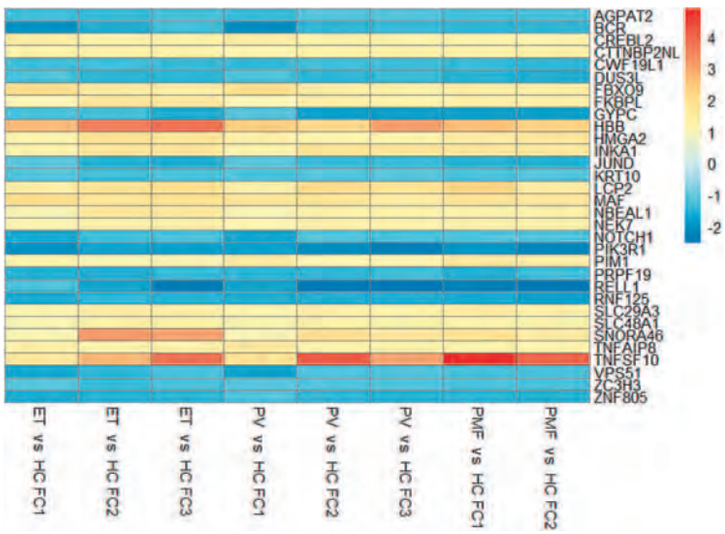


Рис. 2. Тепловая карта экспрессии ДЭГ, общих для МПН

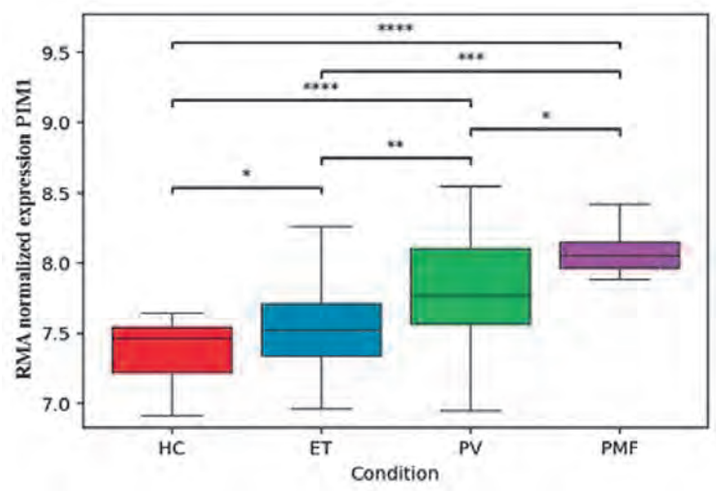


Рис. 3. Экспрессия гена *PIM1* при разных нозологических вариантах МПН

Ольховский И.А.[1], Горбенко А.С.[2], Столяр М.А.[2], Бахтина В.И.[3], Галанин В.В.[3], Воробьева П.Е.[4], Копсяева Е.С.[4]

ЭКСПРЕССИЯ МРНК ГЕНА *CREDB3L1* В ТРОМБОЦИТАХ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

[1]Красноярский филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН; [3]КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница № 1»; [4]ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Введение. Белок связывания цАМФ-чувствительного элемента 3 типа 1 (CREB3L1) активно участвует в сигнальном пути, известном как «реакция развернутого белка» (UPR «unfolded protein response»), выполняя функцию регуляции транскрипции генов, поддерживающих фолдинг белков и индуцируя апоптозную гибель клеток при отсутствии корректирующего эффекта. Поскольку содержимое тромбоцитов отражает патологические изменения метаболизма мегакариоцитов у пациентов с Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями, определение экспрессии мРНК гена *CREB3L1* предложено в качестве простого и универсального диагностического метода.

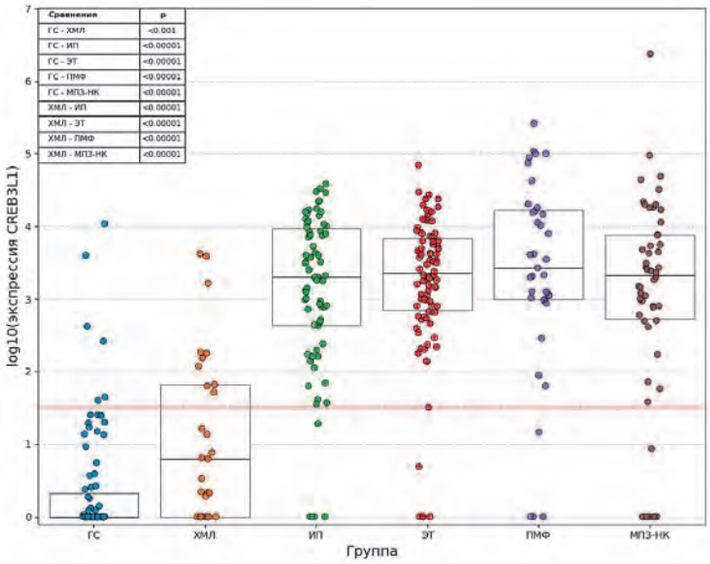


Рис. Относительный уровень экспрессии мРНК *CREB3L1* в тромбоцитах при хронических миелопролиферативных заболеваниях

Цель работы. Разработка набора реактивов для определения экспрессии мРНК гена *CREB3L1* в тромбоцитах и оценка его диагностической эффективности у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. Использовали тромбоциты, выделенных из венозной крови 111 пациентов: 201 — с МПН и 29 — с ХМЛ, независимо от принимаемой терапии, а в качестве группы сравнения — 87 случайно отобранных образцов стационарных пациентов, не имеющих онкологического диагноза. Для определения уровня экспрессии мРНК гена *CREB3L1* был разработан оригинальный набор для выполнения ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистический анализ выполняли с использованием таблиц Excel и пакета Statictica 10.

Результаты и обсуждение. Значения экспрессии *CREB3L1* не отличались у пациентов с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и миелофиброзом, но были значительно выше, чем у пациентов с ХМЛ или в группе сравнения (рис.). Повышенная экспрессия не зависела от типа драйверных мутаций и регистрировалась также при тринегативных вариантах заболевания. По результатам ROC-анализа диагностическая эффективность определения мРНК *CREB3L1* в тромбоцитах при МПН достигала 97% (AUC = 0,972; $p < 0,001$).

Заключение. Молекулярно-генетический тест определения экспрессии мРНК гена *CREB3L1* в тромбоцитах может быть использован в качестве универсального маркера при любых Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях. Оценка влияния терапии на экспрессию *CREB3L1* требует дополнительного анализа.

Ольховский И.А.[1], Горбенко А.С.[2], Столяр М.А.[2], Галанин В.В.[3], Бахтина В.И.[3], Копсяева Е.С.[4], Воробьева П.Е.[4], Пругова В.Л.[3]

РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО НАБОРА НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ МИЕЛОФИБРОЗА

[1]Красноярский филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН; [3]КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница № 1»; [4]ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Введение. В соответствии с клиническими рекомендациями обязательным критерием установления диагноза Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН) являются результаты выполнения морфологического исследования трепанобиоптатов. Полученные данные позволяют также установить степень фиброзного поражения костного мозга. Однако трудоемкость выполнения такого анализа затрудняет проведение оперативного мониторинга развития воспалительного и фиброзирующего процесса в костном мозге. Вместе с тем высвобождаемые в кровоток лейкоциты и тромбоциты содержат в цитоплазме молекулы — свидетели патологических изменений костного мозга, которые представляются перспективными в качестве маркеров для метода «жидкостной биопсии».

Цель работы. Используя результаты биоинформационного анализа, выбрать наиболее информативные при развитии фиброза молекулы мРНК, разработать наборы реагентов для их детекции и провести пилотную апробацию у пациентов с МПН.

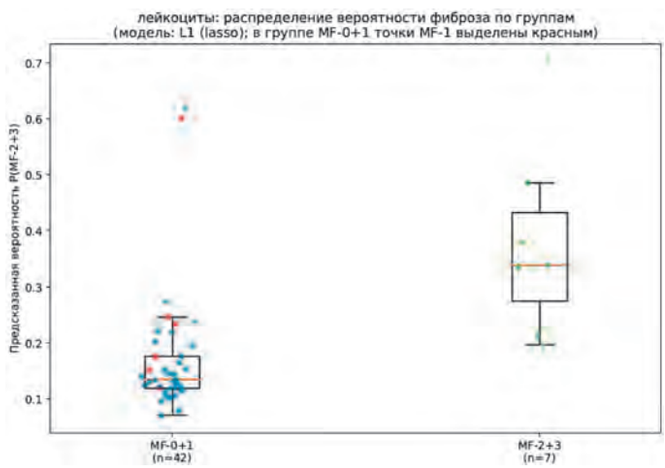


Рис. 1. Уровень совокупной экспрессии отдельных мРНК в лейкоцитах при разной степени фиброза костного мозга у пациентов с МПН

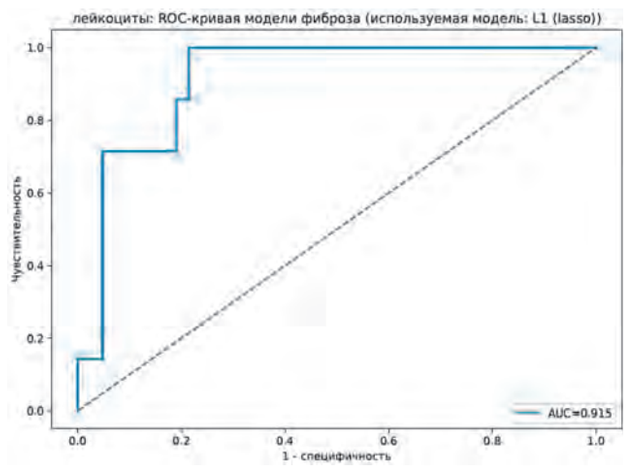


Рис. 2. ROC-кривая диагностической эффективности тестирования лейкоцитов при разных уровнях фиброза костного мозга

Материалы и методы. На основании проведенного метаанализа литературных источников и баз данных секвенирования РНК у пациентов с МПН в качестве потенциальных маркеров фиброза костного мозга были исходно выбраны 14 молекул мРНК для количественного определения которых были разработаны соответствующие наборы реагентов. В работе использовали мРНК выделенных из лейкоцитов (49 образцов) и тромбоцитов (47 образцов) от пациентов с МПН, имеющих результаты морфологического исследования трепанобиоптата, выполненного не позже одного года до настоящего исследования крови. Проводился статистический анализ определения совокупного и индивидуального вклада отдельных мРНК в выявляемые различия их экспрессии между сравниваемыми группами.

Результаты и обсуждение. В итоге после отбора отдельных мРНК, достоверно ассоциированных с уровнем фиброза, была оптимизирована их диагностическая комбинация и разработанный тест с использованием мультиплексного набора для ОТ-ПЦР позволил статистически значимо различать группы пациентов с уровнем MF (0+1) и с MF (2+3) как в лейкоцитах (рис. 1 и 2), так и более эффективно при тестировании тромбоцитов (рис. 3 и 4).

Заключение. Разработанный набор реактивов для определения экспрессии мРНК комплекса генов в образцах венозной крови позволяет дифференцировать пациентов с низким или высоким уровнем фиброза костного мозга. Дальнейшая модификация методики и апробация на более широкой выборке пациентов позволяет предложить перспективность ее внедрения в клиническую практику в качестве метода «жидкостной биопсии» для определения степени фиброзного поражения костного мозга.

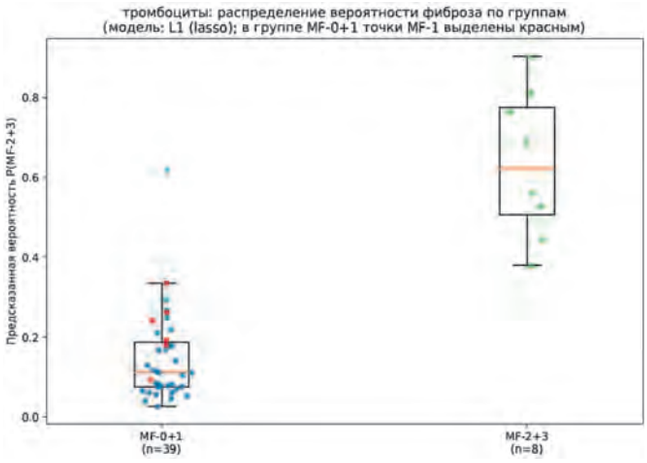


Рис. 3. Уровень совокупной экспрессии отдельных мРНК в тромбоцитах при разной степени фиброза костного мозга у пациентов с МПН

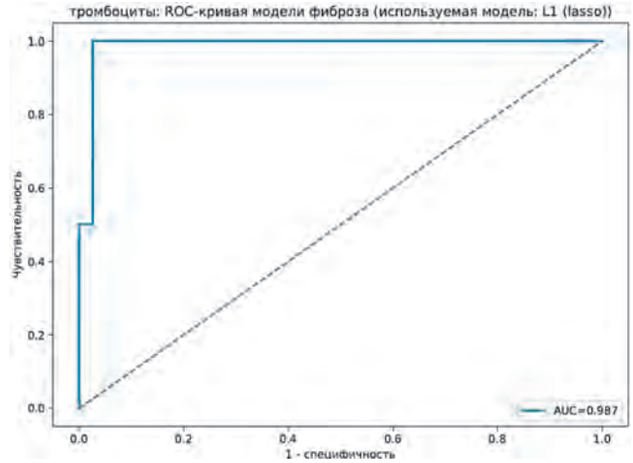


Рис. 4. ROC-кривая диагностической эффективности тестирования тромбоцитов при разном уровне фиброза костного мозга

Оразханов Д.О.[1], Исхаков Э.Д.[2], Юнусова З.Д.[1], Таштемиров Ф.Р.[1], Исламов М.С.[1]

РАЗВИТИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ В ПОЛЬЗУ АПЛАЗИИ ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА (PRCA)

[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана; [2]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — злокачественное заболевание зрелых В-лимфоцитов с прогрессирующим течением и характерным иммунологическим профилем. Одним из клинически значимых осложнений ХЛЛ являются аутоиммунные цитопении и в более редких случаях — чистая аплазия эритроидного ростка (PRCA). PRCA может развиваться как в рамках естественного течения ХЛЛ, так и быть индуцированной иммуносупрессивной терапией. PRCA характеризуется изолированной анемией с выраженным снижением ретикулоцитов и отсутствием эритроидного ростка в костном мозге при сохранной пролиферации других миелоидных линий.

Цель работы. Установить причину рефрактерной анемии у пациентки с резистентным ХЛЛ и обосновать диагноз PRCA.

Материалы и методы. Клинический случай.

Результаты и обсуждение. Пациентка, 44 лет, в 2022 г. поставлен диагноз ХЛЛ, С стадия по Binet, CLL-IPI 3 балла. Проведены в течение 2-х лет более 10 курсов химиотерапии с применением циклофосфана, бендамустина в областной больнице. Самостоятельно обратилась в РСНПМЦ гематологии в феврале 2025 г. Гемограмма (03.02.2025): гемоглобин — 63 г/л, эритроциты — $2{,}19\times10^{12}$/л, лейкоциты — $23{,}64\times10^{9}$/л, тромбоциты — $114{,}8\times10^{9}$/л. FISH к/м (03.02.2025): *TP53*, 13q14, IGH, 6q, анеуплодия по 12-й хромосоме не обнаружена. ЦГ к/м /03.02.2025): 46XY[20]. В марте 2025 г. госпитализирована в РСНПМЦГ. Гемограмма (06.03.2025): гемоглобин — 54 г/л, эритроциты — $1{,}86\times10^{12}$/л, гематокрит — 15,6%, лейкоциты — $4{,}15\times10^{9}$/л, тромбоциты — 126×10^{9}/л, ретикулоциты — 3‰. Миелограмма (06.03.2025): нормоклеточный костный мозг с выраженным дефицитом эритроидного ростков, при сохранении гранулоцитарного, лимфоидного и мегакариоцитарного ростков. Витамин B_{12} (06.03.2025): 1313 пг/мл; ферритин: 1205 нг/мл. Биохимия крови: АЛТ 16 U/L; АСТ 27 U/L; билирубин общий 55,4 мкмоль/л; билирубин прямой 16,7 мкмоль/л. Прямая и непрямая реакция Кумбса: отрицательные. Эритропоэтин сыворотки (06.03.2025): 215 МЕ/мл. Пациентке проведена терапия по протоколу Ритуксимаб (375 мг/м^2) + Бендамустин (75 мг/м^2). На 15-й день после начала терапии у пациентки сохраняется рефрактерная к гемотрансфузиям анемия тяжелой степени. С учетом проведенной ПХТ, отсутствия ответа на эпоэтины решено сменить терапию на ибрутиниб 420 мг/сут. ПЦР на парвовирус B19 (28.03.2025): не обнаружен. Пациентке рекомендовано проведение

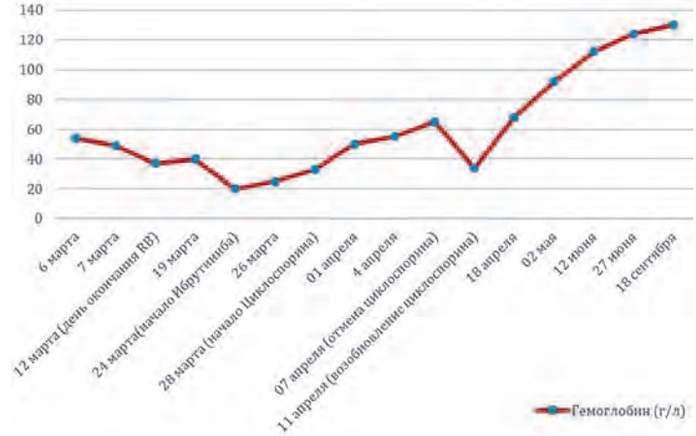


Рис. Уровень гемоглобина в динамике

трепанобиопсии — получен отказ. В связи с возможной аплазией эритроидного ростка, пациентке *ex juvantibus* назначен циклоспорин 5 мг/кг. На фоне терапии ЦсА + ибрутинибом у пациентки отмечается повышение гемоглобина до 65 г/л (07.04.2025). 07.04.2025 отмена приема ЦсА — снижение гемоглобина до 32 г/л (11.04.2025). После возобновления приема ЦсА — нормализация уровня гемоглобина (рис.).

Заключение. Данный случай иллюстрирует клинически значимое осложнение при ХЛЛ — чистую аплазию красного ростка, вероятно, с аутоиммунным патогенезом, ассоциированную с предшествующей терапией и активностью основного заболевания. PRCA следует подозревать у пациентов с изолированной анемией, связанной с ретикулоцитопенией. ЦсА ± ГКС в настоящее время является единственным наиболее эффективным иммуносупрессивным средством.

Оразханов Д.О.[1], Юнусова З.Д.[1], Исхаков Э.Д.[2], Марданов А.К.[1], Абдурахманова Н.Р.[1], Кодирова И.Т.[1], Таштемиров Ф.Р.[1], Ахмадхужаев М.М.[1]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛНОСТЬЮ ТРАНСРЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ И ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА В УЗБЕКИСТАНЕ

[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Минздрава Узбекистана; [2]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз

Введение. С началом применения полностью трансретиноевой кислоты (ATRA) и дальнейшим добавлением триоксида мышьяка (ATO) лечение и исход продемонстрировали кардинальное улучшение общей и беспрогрессивной выживаемости (исследование AML17) у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ). Наряду с этим появились новые проблемы в связи с токсичностью препаратов и по-прежнему остается высокий риск геморрагических осложнений, являющихся главной причиной смертности.

Цель работы. Оценить результаты применения комбинации ATO + ATRA у пациентов с ОПЛ в первой линии терапии, проходящих лечение в РСНПМЦГ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены впервые диагностированные пациенты в возрасте от 18 до 61 года, проходивших лечение, согласно протоколу ATO+ATRA, во 2-м гематологическом отделении РСНПМЦГ в период 2023 — октябрь 2025 гг. Диагноз ОПЛ устанавливался на основании цитогенетического анализа на t(15;17)(q22;q21) и анализа RQ-ПЦР на транскрипты PML/RARA. Группа риска устанавливалась соответственно рекомендациям EuropeanLeukemiaNet (ELN).

Результаты и обсуждение. В исследование включены 20 пациентов: 12 женщин, 8 мужчин, средний возраст 39 лет. В группу высокого риска вошли 4 пациента, 16 пациентов в группы низкого и промежуточного риска. У 2-х пациентов был летальный исход. У 1-го — связанный с геморрагическими осложнениями во время индукции ремиссии, у 2-й — связанный с инфекционными осложнениями. После того как диагноз был заподозрен на основании клинических признаков и мазка периферической крови, ATRA назначался перорально в дозе 40 мг/м^2/день (разделенной на две равные дозы) до достижения полной ремиссии. После получения результатов RQ-ПЦР (1–2 дня со дня госпитализации) начиналось введение ATO в дозировке 0,15 мг/кг (от 30 до 60 дней). Всем пациентам в высокой группе риска и пациентам с лейкоцитозом ≥50×10^9/л в группах низкого и промежуточного риска назначался идарубицин 12 мг/м^2, 2 введения через день, либо цитарабин 100 мг/м^2, круглосуточно, 5 дней. Заместительная гемокомпонентная терапия основывалась на поддержании уровня тромбоцитов ≥(40–50)×10^9/л, концентрации фибриногена сыворотки >1,5 г/л. Наиболее частыми осложнениями терапии были: тромбоцитопения 4 ст. (100%), нейтропения 4 ст. (100%), головные боли (81,8%), анемия 2–3 ст. (81,8%), синдром дифференцировки (20%), удлинение QT-интервала (5%). Синдром дифференцировки был успешно купирован началом циторедуктивной терапии и применением глюкокортикостероидов. 1 пациентка переведена в ОРИТ в связи с дыхательной недостаточностью 2-й степени, введение ATRA приостановлено на 2 дня, после чего наблюдалось купирование синдрома. У 11 пациентов к 30-му дню терапии констатирован молекулярный ответ. У всех пациентов к концу 1-го курса консолидации достигнут полный молекулярный ответ.

Заключение. Наши данные подтверждают эффективность комбинации ATO и ATRA. Относительно низкий профиль токсичности, позволяет применять курс у пациентов с высокой коморбидностью.

Оспанова З.С., Садвакасова Д.Г., Умбетова Р.Е., Турлубекова Д.Н., Абдрахманова С.А., Савчук Т.Н.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДИК ПРОВЕДЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОДБОРОВ ГЕМОКОМПОНЕНТОВ ДЛЯ РЕЦИПИЕНТОВ В НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ЦЕНТРЕ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

Научно-производственный центр трансфузиологии МЗ РК, Астана, Казахстан

Введение. В последние годы причиной затруднений в подборе совместимого гемокомпонента является алло- или аутосенсибилизация реципиентов с отягощенным трансфузионным анамнезом. Если в 2022 году подборов, требующих дополнительных методов, было 40%, то в 2023 году — 57%. Кроме того, для пациентов с гематологическими заболеваниями начали использовать специфическое лечение препаратом даратумамаб (дарзалекс), который является специализированным лекарством и обладает побочными эффектами, из-за чего практически невозможно провести индивидуальный подбор.

Цель работы. Целью исследования является повышение эффективности индивидуальных подборов реципиентам с отягощенным трансфузионным анамнезом, с гематологическими, онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В основе материала лежат 698 образцов реципиентов, для анализа использовались следующие методы: серологический (гелевая серология, колонки со стеклянными микросферами) и дополнительные: метод прогревания сыворотки (35), метод обработки эритроцитов донора кроличьими моноклональными антителами анти-CD 38, также статистическая обработка результатов.

Результаты и обсуждение. В 2022 году причины направления на индивидуальный подбор эритроцитсодержащих трансфузионных сред включали признаки аллосенсибилизации в 20,6% случаев и аутосенсибилизации в 19,7%. В 2023 году доля случаев аллосенсибилизации выросла до 30%, а аутосенсибилизации — до 27%, что соответственно на 9,4 и 7,3% выше по сравнению с предыдущим годом. Кроме того, количество образцов реципиентов с химеризмом антигенов, направленных в референс-лабораторию, увеличилось в 2,3 раза, а образцов с трудноопределимыми группами стало в 6 раз больше. Из 698 образцов реципиентов дополнительные методики применялись для 96 (13,7%) образцов реципиентов. Эффективность прогревания сыворотки составила 9 из 35 для пациентов с онкогематологическими заболеваниями и 18 из 40 для пациентов с другими диагнозами. В 27 случаях (36%) удалось успешно сочетать донорский компонент, было подобрано 92 дозы эритроцитсодержащих сред. Для 21 реципиента с онкогематологическими заболеваниями, прошедших специфическое лечение, обработка донорских эритроцитов с использованием кроличьих моноклональных антител анти-CD38 помогла подобрать 12 доз для 8 пациентов, достигнут уровень эффективности 38%. За период с 2024 по 2025 г. использование прогрева сыворотки образца реципиента и обработки эритроцитов донора кроличьими моноклональными антителами анти-CD38 повысило эффективность индивидуального подбора крови для пациентов с осложненным трансфузионным анамнезом на 36,4% (35). В общей сложности в непрямом антиглобулиновом тесте были совмещены 104 дозы эритроцитсодержащих компонентов.

Заключение. В Республиканской референс-лаборатории службы крови разработаны новые алгоритмы для проведения индивидуальных подборов. За 9 месяцев 2025 года эффективность индивидуальных подборов выросла на 1,2% по сравнению с предыдущим годом. При длительном применении специфических препаратов у пациентов рекомендуется проводить раннее типирование по Rh/K-фенотипу, а также подбор нескольких совместимых доз.

Оспанова М.Е.[1], Уалиев С.Д.[1], Асабаев А.Ш.[2], Бекмаханова Б.С.[1], Турабаева Б.М.[1]

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ПЛАЗМА, ОБОГАЩЕННАЯ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ

[1]РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК; [2]Медицинский центр «ДостарМед»

Введение. Диабетические язвы стопы (ДЯС) являются основным источником предотвратимой заболеваемости у взрослых с диабетом. Последствиями язв стопы являются снижение функционального статуса, инфекция, госпитализация, ампутация нижних конечностей и смерть. Риск возникновения язвы стопы в течение жизни составляет 19–34%, и это число растет с увеличением продолжительности жизни и медицинской сложности людей с диабетом. Заболеваемость после инцидентной язвы высока, с частотой рецидива 65% в течение 3–5 лет, частотой ампутации нижних конечностей в течение жизни 20% и 5-летней смертностью 50–70%.

Цель работы. Оценка применения заготовленной аллогенной ПОРФТ в условиях клинической практики.

Материалы и методы. На базе Научно-производственного центра трансфузиологии из донорского тромбоконцентрата различных групп была приготовлена аллогенная ПОРФТ объемом по 2 мл (1 доза). Концентрация тромбоцитов в продукте — $(1500 \pm 200)\times10^9$/литр. Плазма проверялась на гемотрансмиссивные инфекции. До применения ПОРФТ в клинике «Достармед» проводились многократная обработка раневых поверхностей антисептиками и ультразвуковая кавитация. Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты с длительно незаживающими язвами более 6 месяцев, площадью до 100 см^2, глубиной до 1 см; отсутствие признаков в язве острого воспаления и экссудации; наличие информированного согласия. Лабораторные показатели у большинства больных до лечения были в пределах нормы. ПОРФТ применяли в виде внутрикожных инъекций вокруг раны и аппликаций на раны. Лечение повторяли один раз в неделю до заживления раны. Фотографии ран получали каждую неделю перед применением ПОРФТ.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 39 пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС). Среди участников женщины составили 41%, а мужчины — 59%. Возраст пациентов колебался от 18 до 70 лет. Площадь язвенных поражений варьировала от 0,8 до 18 см^2. Наиболее часто язвы располагались в области стопы и голени. Каждому пациенту применялось от 3 до 10 доз ПОРФТ, что зависело от размера язвы и степени ее тяжести. По результатам исследования: язвы на стадии полного заживления — у 34 (87,2%), на стадии регенерации — у 4 (10,2%), лечение только началось — у 1 (2,6%). Заживление ран в среднем составило 95%. Средние сроки заживления ран — 6 недель (от 2 до 10 недель). При применении ПОРФТ побочные эффекты не наблюдались. В настоящее время исследование продолжается.

Заключение. ПОРФТ продемонстрировала высокую клиническую эффективность в лечении длительно незаживающих ран у пациентов с сахарным диабетом. У большинства больных отмечалось значительное сокращение площади раневого дефекта, выраженная стимуляция грануляционной ткани и ускорение процессов эпителизации. Метод характеризуется высокой биосовместимостью, технологической простотой применения и хорошей переносимостью без выраженных побочных эффектов. Полученные результаты позволяют рассматривать ПОРФТ в качестве перспективного средства в составе комплексной терапии трофических язв, включая амбулаторную практику.

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Быкова Е.Ж., Жалсанова Э.Б., Менжикова И.С., Карпова А.Г., Баргаева Е.Б.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ РЕФРАКТЕРНОЙ ОДИНОЧНОЙ КОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМЫ С ПОМОЩЬЮ ТРИПЛЕТА IsaPd

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Стремительное, агрессивное течение одиночной плазмоцитомы, а также развитие рефрактерности к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам обусловливают необходимость применения таргетной терапии моноклональными антителами. Это позволяет увеличить общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, сохранить качество жизни.

Цель работы. Оценить эффективность терапии рецидивирующей и рефрактерной одиночной костной плазмоцитомы триплетом, содержащим изатуксимаб, дексаметазон, помалидомид IsaPd в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. Клинический случай.

Результаты и обсуждение. С 2018 года и по настоящее время в Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко в городе Улан-Удэ наблюдается пациент 73 лет с установленным диагнозом «одиночная плазмоцитома», с массивным вовлечением крестца с внекостным компонентом, секрецией патологического IgG каппа типа 0,42 г/л, рецидивирующее рефрактерное течение. Старт терапии в 2018 году индукционной схемой VCP (4 курса) со стабилизацией состояния, также летом 2018 года была проведена лучевая терапия на область крестца (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) с частичной ПЭТ-негативной ремиссией. В январе 2021 года после увеличения размеров и уровня метаболической активности мягкотканного компонента в очаге деструкции крестца с 21×21 до 46×44 мм. А также увеличение количества парапротеина в моче до 2,16 г/л, и после консультации в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» была инициирована ПХТ по схеме IxaRD (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) (35 курсов). В октябре 2023 года зафиксирован рецидив заболевания: по ПЭТ-КТ появился очаг гиперметаболизма в головке 10-го ребра, литический очаг в С6 с гиперметаболизмом; В ОАК: гемоглобин 149 г/л, тромбоциты 178 х10^9/л, СОЭ 30 мм/ч; М-градиент 0,78 г/л(легкие каппа цепи), в связи с чем инициирована смена терапии на схему IsaPd (изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон), проведено 10 курсов со стабилизацией состояния. За прошедший период терапии режимом IsaPd инфекционных осложнений не отмечалось. На текущий момент пациент госпитализирован для проведения 11-го курса терапии в режиме IsaPd в удовлетворительном состоянии; лабораторные показатели: гемоглобин 161 г/л, тромбоциты 211×10^9/л, СОЭ 11 мм/ ч; М-градиент не выявлен.

Заключение. Приведенный опыт терапии пациента с рецидивирующей рефрактерной одиночной плазмоцитомой демонстрирует эффективность применения и обусловливает целесообразность использования схемы IsaPd в рутинной клинической практике.

Очирова О.Е.[1], Алексеева А.Н.[1], Жалсанова Э.Б.[1], Карпова А.Г.[1], Быкова Е.Ж.[1], Менжикова И.С.[1], Дондокова А.Т.[2], Кодзоева А.Б.[2]

ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А ПОСЛЕ РОДОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ С РЕДКИМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ

[1]ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»; [2]ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Введение. Манифестация приобретенной гемофилии А у пациентки через *77* дней после первых родов. Заболевание характеризовалось изолированным удлинением АЧТВ, значительным снижением активности фактора VIII (FVIII) и минимальными аутоиммунными проявлениями (ANA+ без специфичных антител). Диагноз подтвержден выявлением ингибитора FVIII методом Бетесда (86 БЕ) Назначена терапия ритуксимабом. Случай подчеркивает необходимость врачебной настороженности и своевременной диагностики приобретенной гемофилии А.

Цель работы. Оценить эффективность терапии ритуксимабом и антиингибиторными препаратами в клинической практике.

Материалы и методы. Клинический случай.

Результаты и обсуждение. Пациентка В., *40* лет, обратилась на прием к гематологу спустя *77* дней после первых родов с жалобами на появление спонтанных гематом на конечностях и теле, подкожные гематомы до 15 см. Беременность протекала без особенностей. При лабораторном исследовании: удлинение АЧТВ (до 99,4–101 сек. при норме 23–31), при нормальных ПТВ, МНО, фибриногена и уровня тромбоцитов; значительное снижение активности FVIII (0,3–0,5%), отрицательный волчаночный антикоагулянт, нормальные уровни факторов IX и Виллебранда. Дополнительное иммунологическое обследование (ANA, anti-dsDNA, антифосфолипидные антитела, ревматоидный фактор, АЦЦП) не выявило специфических аутоантител. Вирусные маркеры (HBV, HCV, EBV, HSV, CMV, HHV-6) были отрицательны. На основании клинико-лабораторной картины заподозрена приобретенная гемофилия А, пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в г. Москве, где диагноз приобретенной гемофилии А был верифицирован: ф. VIII 0,4%, ингибитор к ф. VIII 86 БЕ. Рекомендовано с целью эрадикации ингибитора: ритуксимаб по 375 мг/м с введением 1 р/неделю, *4* введения; для купирования кровотечений: антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИИК) с введением препарата по 1000 Ед × 2 р/сутки (при возникновении обширных гематом по 2000 Ед × 2 р/сутки), обсуждена возможность профилактического шунтирования при рецидивах. В условиях гематологического отделения РКБ проведена терапия ритуксимабом № 4. После 3 месяцев после терапии: фактор VIII 28,9%, уровень ингибитора VIII 0,8 БЕ, отсутствие геморрагического синдрома. Через 6 месяцев после терапии: фактор VIII 64,4%.

Заключение. Представленный случай иллюстрирует редкую послеродовую форму приобретенной гемофилии А с рядом особенностей: отсроченным дебютом, «пограничным» иммунологическим профилем и постановкой диагноза и оценить эффективность терапии ритуксимабом клинической практике и с полным восстановлением показателей крови.

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Быкова Е.Ж., Баргаева Е.Б., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Менжикова И.С.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ *FLT3*: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. ОМЛ — злокачественное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом и стремительным течением, поэтому молекулярные характеристики бластного клона, особенно мутации генов, играют ключевую роль в прогнозе и выборе терапии. Мутация *FLT3*, в частности внутренняя делеция в индуцирующем домене (*FLT3* ITD), ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и более частыми рецидивами. Однако появление таргетных ингибиторов *FLT3* позволяет значительно улучшить клинический исход пациентов.

Цель работы. Описать клинический случай и терапию современными таргетными препаратами у пациента с рефрактерным течением заболевания.

Материалы и методы. Пациент *67* лет, был госпитализирован в гематологическом отделении РКБ им Н.А. Семашко в августе 2023 года с симптомами выраженной слабости, кровоточивости и анемии. По результатам первичного обследования верифицирован острый миелоидный лейкоз (с мутацией *FLT3* ITD). В гемограмме — анемия, нейтропения, тромбоцитопения, в миелограмме — бласты 99%. При молекулярно-генетическом обследовании обнаружены также мутации — *NPM1* и *IDH2*. В связи с наличием мутации, влияющей на прогноз (*FLT3* ITD), была выбрана схема терапии, включающая таргетную молекулу с данной мутации. Пациент был консультирован ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» о возможности проведения ТГСК.

Результаты и обсуждение. После верификации диагноза ОМЛ мутации в гене *FLT3* было принято решение о добавлении ингибитора *FLT3* 1-й генерации (мидостаурина) к стандартной индукционной терапии по протоколу «*7* + 3». На фоне выбранной терапии наблюдалось снижение бластных клеток. В процессе 1-го цикла индукции присоединилась левосторонняя пневмония, ассоциированная с *Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis*. Развилась гематологическая токсичность: анемия 3-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, нейтропения 4-й степени. При недостижении полного глубокого ответа и констатации рефрактерного течения принято решение о пересмотре терапии с учетом возраста, молекулярно-генетического профиля и соматического состояния пациента. В качестве второго курса индукционной терапии выбрана комбинированная терапия с применением гипометилирующих препаратов, ингибиторов BCL2 и ингибитором *FLT3* 2 азацитидин + венетоклакс + гилтеритиниб. Переносимость терапии удовлетворительная. Через 14 дней от начала терапии отмечалась редукция бластов до 1,8%. После достижения полной ремиссии у пациента и проведена аллогенная трансплантация в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в феврале 2024 года, достигнут полный химеризм.

Заключение. Данное описание клинического случая демонстрирует эффективность терапии в режиме сниженной интенсивности с применением гипометилирующих препаратов, ингибиторов BCL2 и ингибитором *FLT3* 3-й генерации. Препараты данной группы зарегистрированы для лечения острого миелоидного лейкоза и показали свою эффективность в комбинации для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением острого миелоидного лейкоза и пациентов, не являющихся кандидатами для высокодозной терапии. Данному пациенту на фоне достигнутой ремиссии была проведена аллогенная ТГСК. На протяжении более 1,5 года после проведенной ТГСК пациенту получает поддерживающую терапию, сохраняет полную ремиссию.

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Быкова Е.Ж., Баргаева Е.Б., Карпова А.Г., Менжикова И.С.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ И ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛАНДШАФТА

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Острые лейкозы — гетерогенная группа клональных заболеваний кроветворной ткани с неуправляемой пролиферацией бластов и нарушением дифференцировки. В Бурятии заболеваемость ОЛ соответствует региональным данным, возрастная

структура — преобладают пациенты старше 60 лет; смертность сохраняется существенной, в особенности при ОМЛ. Мутации *FLT3* (ITD, TKD) и их сочетания с другими генетическими изменениями определяют риск и выбор терапии.

Цель работы. Охарактеризовать эпидемиологические параметры ОЛ в Республике Бурятия и оконтурить молекулярно-генетические поломки, встречающиеся у пациентов. Результаты показывают высокую долю выявления цитогенетических и молекулярных изменений (70% исследований; 30,8% — цитогенетически детерминированные аберрации).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ истории болезни пациентов с ОЛ, лечившихся в гематологическом отделении РКБ им. Н.А. Семашко (2019–2023). На диспансерном учете — 77 пациентов с ОЛ. Медиана возраста на момент диагноза: 56 лет. Молекулярно-генетическое обследование проведено у большинства пациентов; верифицировались *FLT3 ITD, FLT3 TKD, NPM1, CEBPA, RUNX1–RUNX1T1, PML-RARA* и хромосомные аберрации (например, t(9;22), t(8;21), t(15;17)).

Результаты и обсуждение. Полная цитогенетическая/молекулярная диагностика выполнена у 70% пациентов; выявлены аберрации в 30,8% при стандартном цитогенетическом анализе. Части наиболее частых аберраций: t(9;22), t(8;21), моносомия 7, t(15;17), t(6;11). Результаты: t(9;22) 3, t(8;21) 3, моносомия 7 2, t(15;17) (Q24;Q21), PML-RARA тип BCR 3 2, t(6;11), 1, трисомия 8;21. 1, t(4;11). 1, 46,XY,T(8;21)(Q22;Q22),INC[CP16]/46,XY 1, гиперплоидный клон с трисомией 10,17 1, 47,XX, DER(1;19)(Q10;P10) 1, t(9;11)(P21–22;Q23)), MLL-ENL t(11;19)(Q23-22;P13.3)) 1, моносомия по хромосоме 7, дериватом хромосомы 2, 4 1, 47,XX,DER(1;19)(Q10;P10) 2, 46, XY, ADD(3)(Q29), DEL(3)(Q11;Q21), ADD(6)(Q23).ADD(9)(P24){13}/46, XY{4} 1, FIPH 46, XY, DEL (12) ADD(12Q24); выявлен клон с дополнительным хромосомным материалом на длинном плече 12 хромосомы 1, T (8;21) (Q22;Q22) и субклоны с делецией длинного плеча хромосомы 5 и транслокацией t(17;15) (P22;Q24) 1, делецией TP53, мутацией гена *IKZF 1*, гиперплоидный клон с трисомией 10,17. 1, t(11;19)(Q23-22;P13.3) 1. В группе ОЛ выявлены следующие мутации: *FLT3 ITD — 7, FLT3 TKD* — 1, *BAALC* — 6, *RUNX1–RUNX1T1* — 6, *WT1* — 6, *NPM1* — 4; другие — DF. Наблюдались двойные/тройные мутации (например, *NPM1, FLT3 ITD, IDH2*).

Заключение. Возрастная структура и первичная заболеваемость ОЛ в Бурятии сопоставимы с литературными данными; смертность остается высокой, особенно при ОМЛ. Необходимо обязательное проведение комплексной цитогенетической и молекулярной диагностики, включая *FLT3*.

Очирова О.Е., Алексеева А.Н., Жалсанова Э.Б., Карпова А.Г., Быкова Е.Ж., Романова А.А., Уланова И.С.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКИ С СУБОПТИМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ ПНГ

ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко»

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия редкое приобретенное клональное неопухолевое гематологическое заболевание, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, опосредованным комплементом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений. Ингибиторы С5 компонента комплемента показали высокую эффективность в терапии ПНГ, надежный контроль ВСГ и повышение продолжительности жизни пациентов. Но у части пациентов со временем появилась проблема субоптимального ответа на анти-С5 терапию сохранение анемии, трансфузионной зависимости, обусловленную экстраваскулярным (внесосудистым) гемолизом, за счет сохранения активации проксимального уровня системы комплемента (С3, факторы B, D).

Цель работы. Описать клинический случай успешной терапии пациента с субоптимальным ответом на терапию моноклонального антитела — экулизумаба, ингибитором фактора В — иптакопаном.

Материалы и методы. Пациентка Ж. 1985 г. р., дебют заболевания 2008 г. — анемия Нв 47 г/л, первичные диагнозы: B_{12} и фолиеводефицитная анемия тяжелой степени, гемолитическая анемия тяжелой степени, болезнь Маркиафавы — Микели. Трансфузионная зависимость с 2009 г. Диагноз ПНГ установлен в 2012 г., клон от 26.04.2012 г: на эритроцитах (тип III, полное отсутствие CD 59–81, 43) — 94,41%, гранулоцитах FLAER/CD24 — 98,13%, моноциты FLAER/CD14 — 97,33%: ПНГ классическая форма (D59.5), хронический внутрисосудистый гемолиз. Гемолитический криз. Анемия тяжелой степени тяжести. Трансфузионная зависимость. Гемотрансфузии до старта терапии экулизумабом ежеквартально. В феврале 2013 г. старт антикомплементарной терапии экулизумабом в стандартной дозе. Наблюдалась положительная динамика, уровень гемоглобина повысился с 40 до 80 г/л, гемотрансфузии не проводились с 2013 г. Однако далее сохранялась анемия, гемоглобин на уровне 80–85 г/л, т. о., у пациентки констатирован субоптимальный ответ на терапию. Учитывая отсутствие полного ответа на терапию экулизумабом, с 09.2024 пациентка включена в программу раннего доступа на препарат иптакопан (НМИЦ гематологии им. В.А. Алмазова), и после проведенной вакцинации от менингококковой инфекции, пневмококка и гемофильной палочки тип В, с 28 ноября 2024 г. начата терапия иптакопаном 200 мг × 2 раза в сутки перорально.

Результаты и обсуждение. Через 10 дней от начала лечения уровень гемоглобина поднялся с 75 до 110 г/л, через 4 недели — 136 г/л, снижение утомляемости по шкале FACIT-F, что свидетельствует о быстром достижении полного ответа на терапию. В настоящее время у пациентки сохранятся ПО на терапию Нв на уровне 130 г/л, также пациентка отмечает значимое улучшение качества жизни.

Заключение. Данный клинический случай продемонстрировал высокую эффективность ингибитора фактора В — иптокопана и скорость в достижение полного ответа на терапию ПНГ у пациентки с суботпимальным ответом на анти-С5 терапию.

Павлова Д.Е.

ПОТРЕБНОСТЬ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКЕ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Введение. Возрастные особенности и патофизиологические процессы различных заболеваний у детей определяют необходимость индивидуального подхода к выбору компонентов донорской крови. Современная трансфузиология располагает широким спектром методов дополнительной обработки компонентов крови — от разделения на педиатрические дозы до патоген-инактивации. Выбор оптимального компонента крови позволяет снизить риски осложнений трансфузионной терапии и повысить эффективность медицинской помощи.

Цель работы. Показать востребованность дополнительных методов обработки компонентов крови и особенности их использования на примере опыта центра детской трансфузиологии.

Материалы и методы. Проведен анализ объема и структуры потребления компонентов крови в клинических отделениях Морозовской ДГКБ, а также заявок из медицинских организаций города, оказывающих помощь детям.

Результаты и обсуждение. Оценена динамика потребности в компонентах крови, выявлен рост запросов на компоненты с дополнительной обработкой. Представлены показания к использованию таких компонентов, а также анализированы вопросы безопасности и эффективности их применения у детей.

Заключение. Дополнительная обработка компонентов крови становится неотъемлемой частью трансфузионной терапии у детей, обеспечивая повышение ее безопасности и эффективности. Формирование индивидуального подхода к отбору и обработке компонентов крови соответствует современным требованиям педиатрической помощи.

Парамонова Е.В., Кичигина М.Ю., Заводнова И.З., Аракелян А.В., Семенова А.А., Тумян Г.С.

ПЭТ-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Введение. Основные исследования при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) направлены на поиск оптимального по эффективности и токсичности объема противоопухолевой терапии. Базовой платформой для изучения таких программ является стратификация пациентов на группы по совокупности факторов риска (локальные стадии с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом) и ПЭТ-адаптированный подход к «эскалации» или «деэскалации» лечения.

Цель работы. Цель настоящей работы —оценить результаты ПЭТ-адаптированной терапии у пациентов с кЛХ и промежуточным прогнозом.

Материалы и методы. В основу исследования положены данные 53 пациентов с локальными стадиями впервые диагностированной кЛХ, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2025 г. Стратификация в группу промежуточного прогноза предполагала включение пациентов с I-II A/B стадиями и факторами риска, такими как поражение ≥3 зон поражения и/или СОЭ ≥30 мм/час при В-симптомах либо СОЭ ≥ 50 мм/час при отсутствии таковых. Максимальные размеры опухолевого образования не превышали 7 см. Медиана возраста составила 33 года (диапазон 18–52), большинство из них были женщины (*n* = 35; 66%). В-симптомы определялись у 12 (23%), вовлечение 3-х и более зон — у 33 (62%) пациентов. Во всех случаях противоопухолевая лекарственная терапия начиналась с интенсивной программы EACODP-14 (этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дакарбазин, преднизолон). После 2-х циклов абсолютному большинству пациентов выполнена ПЭТ-КТ (*n* = 50; 94%). Полный метаболический ответ (ПМО), соответствующий 1–3 баллам по шкале Довиль (DC1–3), констатирован у 49 (92%) больных. У 41 (77%) пациента была выполнена «деэскалация» лекарственной терапии до режима AVD (блеомицин был исключен из схемы с целью снижения риска развития пульмонита), остальные 12 (23%) продолжили интенсивный режим EACODP-14. Суммарно больные получила 4 цикла химиотерапии. Лучевая терапия (ЛТ) на зоны исходного поражения в дозе 30 Гр проведена 48 (90%) больным. У 5 пациентов отказ от облучения был обусловлен малыми размерами (менее 2 см) лимфатических узлов, выявленных на ПЭТ-КТ.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 46 месяцев 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составила 100%. Программа проводилась амбулаторно без признаков дополнительной токсичности (на интенсивных курсах профилактическое назначение Г-КСФ было обязательным).

Заключение. Тактика «деэскалации» лекарственной терапии (2EACODP-14 + 2AVD) у пациентов с локальными стадиями кЛХ и промежуточным прогнозом по результатам ПЭТ-КТ после 2-х курсов (ПЭТ2) ассоциируется с высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Частота достижения раннего ПМО составляет 92%. За время наблюдения все пациенты живы без признаков рецидива. Следующим этапом нашего исследования является отказ от ЛТ у пациентов с остаточными ПЭТ2-негативными узлами менее 2,5 см.

Переносов Д.А.[1], Коржова С.М.[1], Джулакян У.Л.[1,2], Ковригина А.М.[1]

СПЕКТР НОЗОЛОГИЙ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ СЕЛЕЗЕНКИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРЕПАНОБИОПТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. В-клеточные лимфомы селезенки составляют до 97% от всех лимфом селезенки и являются гетерогенной группой заболеваний, представлены первичными и вторичными лимфомами с широким спектром нозологических форм, нередко со сходной морфологической картиной. К первичным В-клеточным лимфомам селезенки (ПВКЛС) относятся: лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны (ЛСМЗ), диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки (ДЛКПС), В-клеточная лимфома селезенки с отчетливыми ядрышками (ВКЛСОЯ), фолликулярная лимфома (ФЛ), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДБККЛ), В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками.

Цель работы. Разработать критерии дифференциальной диагностики ПВКЛС на дооперационном этапе на материале трепанобиоптатов костного мозга.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ трепанобиоптатов костного мозга, полученных на дооперационном этапе, и операционного материала селезенок 261 пациента ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с направительным клиническим диагнозом «лимфома селезенки» за период с 2022 по 2025 год, медиана возраста 57 лет (28–86), жен:муж 2:1. Размеры селезенки составили от 14,0 до 47,0 см. Проанализированы морфологические, иммуногистохимические признаки поражения костного мозга при различных вариантах ПВКЛС на материале трепанобиоптатов костного мозга с учетом данных обследования пациентов, детальной оценки гистотопографии, морфологии и иммуногистоархитектоники лимфоидного инфильтрата.

Результаты и обсуждение. У 258/261 (98,8%) пациентов диагностированы ПВКЛЗ, среди них установлены следующие нозологии: ЛСМЗ (228/261; 87,3%, медиана возраста 62 года (28–86), жен:муж 2,3:1), ДЛКПС (9/261; 3,44%, медиана возраста 52,7 года (38–62), жен:муж 1:1), ДБККЛ (4/261; 2,29%, медиана возраста 53,8 года (29–80), жен:муж 1:1), ВКЛСОЯ (3/261; 1,14%, медиана возраста 56 лет (39–72), жен:муж 4:1), ФЛ (2/261 0,76%, медиана возраста 54 (28–77) года, жен:муж 1:1). Детально проанализированы трепанобиоптаты пациентов с ЛСМЗ. Морфологически интерстициально-очаговый характер роста лимфоидной инфильтрации является преобладающим (122/228; 53,5%) по сравнению с нодулярным (34/228; 14,9%), интерстициальным (31/228; 13,59%) и диффузным (9/228; 3,94). Иммуногистохимическое исследование проводилось у 196/228(85,9%) пациентов с ЛСМЗ. При оценке соотношения и топографии В- и Т-клеточной популяций при поражении костного мозга выявлено 3 типа иммуногистоархитектоники: в большинстве случаев (128/150; 85,3%) наряду с интерстициальным/очаговым расположением визуализируется внутрисосудистое расположение В-клеток в виде «цепочек». Ко второму типу отнесены случаи с преобладанием мелких Т-клеток ($CD3^+$) в составе лимфоидных скоплений (23/228; 10,08%). К третьему типу отнесены наблюдения с наличием разрозненно расположенных крупных В-клеток в составе В-клеточных скоплений из мелких клеток (15/228; 6,57%).

Заключение. ЛСМЗ является преобладающей нозологией среди первичных В-клеточных лимфом селезенки, выявлено 3 типа иммуногистоархитектоники при вовлечении костного мозга.

Персиянова Н.В., Сердюк О.Д., Величко С.В., Кравцова И.В., Латыпова С.Г., Макарова Е.В., Оберемченко К.С., Яскульский Д.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПОЛАТУЗУМАБ ВЕДОТИН У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

ГБУЗ «КОД № 1» МЗ КК

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДБККЛ) занимает лидирующее место среди неходжкинских лимфом и носит агрессивный характер. На выбор линии терапии влияют возраст, соматический статус больного, распространенность опухолевого процесса и индивидуальный риск раннего прогрессирования (IPI).

Цель работы. Изучить и проанализировать опыт применения препарата полатузумаб ведотин у пациентов с ДББКЛ в практике отделения гематологии и химиотерапии Краевого онкологического диспансера № 1 г. Краснодара.

Материалы и методы. В условиях круглосуточного стационара отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» г. Краснодара 16 пациентов с ДБККЛ получили ХТ с применением препарата полатузумаб ведотин (Pola) в период с мая 2023 г. по август 2025 г. Из них 5 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил 57,7 года (23–77). 5 пациентов (31,25%) имели GCB вариант ДБККЛ, 8 пациентов (50%) — nonGCB вариант, 3 пациента (18,75%) были без уточнения варианта ДБККЛ. 11 пациентов (68,75%) имели 3 и более зоны поражения при постановке диагноза. У 12 пациентов (75%) было отмечено поражение нелимфоидного органа. IPI, равный 2 баллам, имели 7 пациентов (43,75%), IPI = 3 был у 3 (18,75%), IPI = 4 — у 5 (31,25%) и IPI = 5 баллам выявлен у 1 пациента (6,25%). 6 пациентов (37,5%) получали лечение препаратом Pola в первой линии терапии, 10 пациентов (62,5%) — во второй и более линиях терапии.

Результаты и обсуждение. По завершении терапии 7 пациентов (43,75%) достигли полного метаболического ответа, 5 из них получали лечение в первой линии терапии. 2 пациента (12,5%) после стабилизации опухолевого процесса переведены на другую терапию. 1 пациент (6,25%) после 6-го курса выписан по м/ж для проведения симптоматической терапии по поводу токсического гепатита, умер по м/ж от прогрессирования процесса. 1 пациент (6,25%) после 2-х курсов с Pola был переведен на сдерживающую ХТ по м/ж в связи с обострениями со стороны сопутствующей патологии, длительно сохраняющейся панцитопении. У 1 пациента (6,25%) после 4-х курсов ХТ с препаратом полатузумаб ведотин констатировано прогрессирование опухолевого процесса, переведен на другую линию терапии. 1 пациент (6,25%) после терапии направлен на консультацию в федеральный центр, связь утеряна. 3 пациента (18,75%) достигли улучшения по опухолевому процессу, один из них умер (выявлена лимфома Беркитта на фоне ВИЧ-инфекции 4 В стадии).

Заключение. Анализ результатов показал, что из 9 пациентов, имевших высокий риск прогрессирования (IPI ≥ 3), 6 человек достигли полного метаболического ответа на фоне применения препарата Pola при благоприятном профиле безопасности. Таким образом, препарат полатузумаб ведотина позволяет реализовать риск адаптированную стратегию в терапии ДББКЛ.

Петинати Н.А.[1], Дризе Н.И.[1], Покровская О.С.[1], Кузьмина Л.А.[1], Васильева А.Н.[1], Алешина О.А.[1], Смирнов И.П.[2], Побегуц О.В.[2], Арапиди Г.П.[2], Лагарькова М.А.[2], Паровичникова Е.Н.[1,3]

СНИЖЕНИЕ СИНТЕЗА БЕЛКОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В КОСТНОМОЗГОВОЙ НИШЕ ДЛЯ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. При острых лейкозах (ОЛ) в дебюте заболевания и по мере лечения изменено поддержание нормального кроветворения за счет нарушений в костномозговой нише для стволовых кроветворных клеток. Ниша — это сложное функциональное объединение клеток, внеклеточного матрикса (ВКМ) и ростовых факторов. Основной компонент ниши — мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), экспрессирующие основные белки ВКМ и множество цитокинов и хемокинов. Нарушение физиологических функций ниши в течение заболевания может быть связано и с продукцией белков ВКМ.

Цель работы. Выявить изменения в продукции ВКМ МСК больных ОЛ по сравнению со здоровыми донорами в течение заболевания.

Материалы и методы. МСК выделяли стандартным методом из костного мозга пациентов, полученного во время диагностических пункций, после подписания информированного согласия. В анализ протеома МСК были включены 49 образцов МСК на 2–3-м пассаже из костного мозга 14 пациентов из них 8 с ОМЛ и 6 с ОЛЛ (6 образцов в дебюте заболевания, 11 в ремиссии и до алло-ТГСК и 8 через 1–3 месяца после алло-ТГСК). В качестве контроля использовались 24 образца МСК из костного мозга 8 здоровых доноров. Протеомный анализ проводили методом LC-MS/MS на масс-спектрометре Orbitrap Q Exactive HF-X. Из более чем 5000 выявленных белков анализировали 80 белков ВКМ, участвующих в поддержании кроветворения.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания по сравнению с донорами достоверно снижена продукция 19 белков, играющих важную роль в организации ВКМ, фибрилл коллагена, структурного компонента ВКМ, обеспечивающего прочность на разрыв, связывание тромбоцитарного фактора роста и других факторов, а также интегринов, участвующих в прикреплении стволовых клеток. В ремиссии ОЛ по сравнению с дебютом повышается уровень белков адгезии, регуляции клеточной миграции и адгезии, негативной регуляции экспрессии трансформирующего фактора бета, базальной мембраны и коллагенсодержащего ВКМ. При этом в ремиссии 12 белков ВКМ представлены ниже, чем у доноров, и к ним относятся, как и в дебюте, белки фибрилл коллагена и структурного компонента ВКМ, связывания тромбоцитарного фактора роста. Экспрессия 10 белков повышена, в том числе коллагенсодержащего ВКМ и внеклеточного пространства. В дебюте по сравнению с после алло-ТГСК снижена продукция 20 белков. В дополнение к уже описанным белкам относятся белки, участвующие в развитии сосудов и ангиогенезе. После алло-ТГСК по сравнению с донорами снижено 12 белков — это белки с теми же функциями, что и в дебюте заболевания, а повышено 15 белков, в основном отвечающих за связывание с другими молекулами, адгезией и базальной мембраной. После алло-ТГСК по сравнению с точкой до повышено 9 белков, связанных с кальций-независимой клеточно-матриксной адгезией и миграцией эндотелиальных клеток.

Заключение. У пациентов с ОЛ нарушена выработка ВКМ, который регулирует функционирование стволовых клеток крови. Эти изменения сохраняются на всех стадиях болезни. Ни ремиссия, ни трансплантация костного мозга не устраняют проблему.

Петинати Н.А.[1], Садовская А.В.[1], Дризе Н.И.[1], Доманицкая М.В.[1], Кохно А.В.[1,2]

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ МДС НА РОСТ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЗДОРОВОГО ДОНОРА

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

Введение. Миелодиспластическое новообразование / синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения, патогенез которых изучается до сих пор. Известно, что при МДС изменены не только кроветворные предшественники,

но и предшественники стромальных клеток костного мозга, что в ряде случаев может приводить к развитию цитопении за счет повреждения регулирующей кроветворение ниши. Причиной повреждения могут быть как генетические нарушения, выявляемые в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках (МСК), так и факторы, поступающие в нишу с током крови.

Цель работы. Проанализировать влияние сыворотки крови больных разными вариантами МДС и миелодиспластическими/миелопролиферативными новообразованиями (МДС/МПН) на рост МСК здоровых доноров.

Материалы и методы. Сыворотку крови 142 больных выделяли из 3–5 мл крови, полученных в момент забора для диагностических исследований после подписания ими информированного согласия. В качестве контроля использовали сыворотку 16 здоровых доноров. Сыворотку хранили при температуре –40 °С. МСК здоровых доноров на 2–3-м пассаже культивировали 7 дней в 96-луночной плате. Сажали по 1000 клеток на ячейку в среде aMEM в присутствии сывороток здоровых доноров (контрольная группа) или больных МДС и оценивали рост клеток. Для расчета количества клеток в ячейке использовали значение оптической плотности (ОП) в МТТ-тесте. Значение ОП сыворотки пациентов нормировали на среднее значение ОП сывороток доноров. Данные представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Сыворотки больных по-разному влияли на рост МСК здоровых доноров при разных вариантах МДС. Сыворотки крови больных с МДС с линейной дисплазией и МДС-5q поддерживают рост МСК так же, как сыворотки здоровых доноров. Сыворотки больных с МДС с мультилинейной дисплазией, МДС с избытком бластов и МДС/МПН: хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) поддерживают рост МСК в 2 раза хуже. ОП больных с кольцевыми сидеробластами (МСК-КС) достоверно выше, чем у всех остальных пациентов, кроме МДС-5q и МДС-ЛД. Известно, что рост МСК коррелирует с количеством тромбоцитов в периферической крови, что, скорее всего, обусловлено тем, что тромбоциты — источник ростовых факторов, влияющих на рост стромальных клеток. У больных с МДС-5q повышено содержание тромбоцитов, чем можно объяснить полноценный рост МСК здоровых доноров в присутствии их сывороток. ОП больных с МДС-5q достоверно отличается ($p < 0,05$) от всех остальных пациентов с МДС. Несмотря на высокий уровень тромбоцитов при МДС с кольцевыми сидеробластами, ОП в этой группе снижен, что говорит о влиянии еще каких-то факторов. При МДС с гистологическими изменениями — фиброзом стромы и гипопластическим вариантом — снижена способность поддерживать рост МСК, что хорошо коррелирует со сниженным количеством тромбоцитов в крови.

Заключение. Варианты МДС сильно различаются по влиянию сыворотки больных на стромальные клетки, что свидетельствует о различных биологических механизмах патогенеза этих заболеваний.

Таблица. Влияние сывороток крови больных разными вариантами МДС на рост МСК здоровых доноров

Вариант	N, число пациентов	OD	Тромбоциты, $\times 10^9$/л	Коэффициент корреляции между OD и тромбоцитами
МДС с линейной дисплазией (МДС-ЛД)	3	1,07 ± 0,46	180 ± 103	0,997
МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД)	33	0,53 ± 0,06	161 ± 36	0,751
МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС)	28	0,77 ± 0,07	277 ± 43	0,625
МДС с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы (МДС-5q-)	14	1,05 ± 0,08	315 ± 42	0,615
МДС с избытком бластов				
МДС-ИБ-1	14	0,56 ± 0,09	153 ± 34	0,961
МДС-ИБ-2	15	0,53 ± 0,07	187 ± 94	0,56
МДС неклассифицируемый (МДС-Н)	2	0,63 ± 0,07	50 ± 19	0,732
МДС с ХММЛ	19	0,48 ± 0,05	114 ± 12	0,37
МДС с фиброзом стромы	8	0,55 ± 0,12	87 ± 20	0,818
МДС гипопластический вариант	6	0,52 ± 0,14	65 ± 21	0,79

Петинати Н.А.[1], Садовская А.В.[1], Дризе Н.И.[1], Васильева А.Н.[1], Алешина О.А.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ДЛИТЕЛЬНО СОХРАНЯЮЩИЕСЯ ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ И ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

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

Таблица. Характеристики МСК пациентов в ремиссии через 5–11 лет после окончания лечения. В культуральных характеристиках достоверно отличается только время до Р3. В таблице приведен относительный уровень экспрессии только генов, достоверно различающихся между больными и здоровыми донорами

Культуральные характеристики МСК	Пациенты	Доноры
МСК 2 пассажа, $\times 10^6$	7,45 ± 2,75	9,5 ± 0,71
время до Р0, дни	13,64 ± 0,68	14,0 ± 0,27
время до Р3, дни	30,25 ± 2,44	26,5 ± 0,50
PDL (индекс пролиферации)	6,40 ± 0,72	6,4 ± 0,32
Относительный уровень экспрессии генов		
TGFb1	0,65 ± 0,07	0,78 ± 0,03
TGFb2	3,00 ± 0,50	2,00 ± 0,18
FGFR1	0,74 ± 0,07	0,59 ± 0,028
PDGFRA	1,60 ± 0,31	2,30 ± 0,13
PDGFRb	0,78 ± 0,12	0,45 ± 0,02
IL-1b	2,80 ± 1,30	0,79 ± 0,17
IL-1R1	3,30 ± 0,91	2,00 ± 0,14
IL-8	3,60 ± 1,00	1,30 ± 0,41
IL-6	26,0 ± 4,10	20,0 ± 3,60
LIF	6,80 ± 1,70	2,60 ± 0,37
BGLAP	4,70 ± 1,20	1,40 ± 0,17
SPP1	0,40 ± 0,10	0,24 ± 0,12
ICAM1	1,50 ± 0,63	0,47 ± 0,06
VCAM1	1,40 ± 0,21	1,10 ± 0,20
NFE2L2	1,60 ± 0,22	2,40 ± 0,21
GCLC	5,90 ± 1,10	3,00 ± 0,22
LDHA	2,10 ± 0,45	3,20 ± 0,18

Введение. У больных острыми лейкозами повреждено стромальное микроокружение костного мозга. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) обладают измененными характеристиками роста и профиля экспрессии генов в дебюте заболевания и приобретают новые изменения по мере лечения. Регрессия этих изменений происходит медленно, а некоторые из них выявляются даже спустя годы после окончания лечения.

Цель работы. Изучить изменения в МСК из костного мозга больных острыми лейкозами через 4–11 лет после окончания терапии.

Материалы и методы. В анализ были включены 15 образцов МСК из костного мозга пациентов в ремиссии острого лейкоза через 4–11лет после окончания лечения без алло-ТГСК (2 ОМЛ, 7 ОЛЛ, 6 ОПЛ). В качестве контроля использовались 38 образцов МСК из костного мозга здоровых доноров соответствующего возраста. МСК выделяли стандартным методом из костного мозга пациентов, полученного во время диагностических пункций, и здоровых доноров, полученного во время донации, после подписания информированного согласия. Относительный уровень экспрессии генов определяли в МСК на 1-м пассаже с помощью ПЦР в реальном времени. Все данные представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. Основные ростовые характеристики МСК пациентов практически не отличались от таковых у здоровых доноров. Исключение составило время до 3-го пассажа, которое оставалось достоверно увеличенным, как наблюдается в дебюте и во время лечения. У больных в дебюте заболевания и по достижении ремиссии увеличено время до Р0, что указывает на уменьшение концентрации

МСК в костном мозге больных острыми лейкозами. Через несколько лет после окончания лечения концентрация МСК в костном мозге пациентов восстанавливается, так как время до Р0 не отличается от такового у клеток доноров. Снижение уровня экспрессии TGFb1, фактора, поддерживающего СКК в состоянии покоя, в МСК пациентов может свидетельствовать о сохраняющейся активации кроветворной системы. Остается измененным уровень экспрессии генов рецепторов ростовых факторов FGFR1, PDGFRA, PDGFRb, IL-1R1. Сохраняется повышение уровня экспрессии генов интерлейкинов IL-1b, IL-8, IL-6, что может указывать на продолжающийся воспалительный процесс в стромальном микроокружении костного мозга. Наблюдается повышение уровня экспрессии генов молекул адгезии *ICAM1* и *VCAM1*, что направлено на усиление хоминга СКК. Повышение экспрессии генов-маркеров костной дифференцировки *BGLAP* и *SPP1* может быть попыткой компенсаторной активации остеогенеза. Дисбаланс экспрессии генов, связанных с метаболизмом, — гена основного регулятора синтеза антиоксидантов *NFE2L2*, регулятора продукции глутатиона GCLC и лактатдегидрогиназы LDHA — указывает на нарушение в энергетическом обмене МСК.

Заключение. Все выявленные изменения свидетельствуют об отсутствии полного восстановления кроветворной системы. Большинство изменений характеристик МСК связаны с компенсаторными реакциями, направленными на стабилизацию кроветворения.

Петрова Л.М.[1], Лыскова В.А.[1], Лужнова Н.Н.[1], Ребриков А.Н.[1], Малюшкина Е.С.[1], Кузема Е.С.[1], Романова Е.В.[1], Кустанович М.А.[1], Грекина М.И.[1], Шнайдер А.А.[1], Хороших О.В.[1], Капорская Т.С.[1], Каретников И.А.[2]

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНОЙ ПЛАЗМАЦИТОИДНОЙ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

[1]ГБУЗ «ИОКБ»; [2]ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России

Введение. Бластная плазмацитоидная дендритно-клеточная неоплазия (БПДКН) — редкая гемопоэтическая опухоль с крайне неблагоприятным прогнозом. Особенностью течения гемобластоза является частое экстрамедуллярное поражение кожи и ЦНС. Преимущественно встречается у лиц старше 60 лет. Соотношение мужчин и женщин 3:1.

Цель работы. Демонстрация результатов лечения редкого онкогематологического заболевания в условиях ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. С 2020 по 2025 г. в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ выявлено 4 случая БПДКН. Мужчины, 52–69 лет (Me 62 года), с общей клинической картиной (выраженный интоксикационный синдром), спленомегалией (78–195 см^2) в дебюте заболевания, поражением кожи (в двух случаях в дебюте заболевания, в двух — на момент рецидива). Лабораторные показатели крови: WBC (1,4–25,8)×10^9/л, PLT (16–149)×10^9/л, HBG 79–86×10^9/л, ЛДГ 294–3464 ме/л. В миелограмме бластные клетки с характерным иммунофенотипом (CD4$^+$CD56$^+$CD123$^+$HLA$^-$DR$^+$) составили 49,3–89,6%. Нейролейкемия диагностирована у одного пациента, купирована интратекальным введением стандартного триплета цитостатиков. 1 пациент получал лечение по протоколу «ОЛЛ-2009». На фоне терапии наблюдались выраженная миелодепрессия, рецидивирующие инфекционные осложнения, прогрессия со стороны изменений кожи. Смерть на 35-й день схемы. Троим пациентам проводилась индукция «7 + 3». В одном случае схема прервана на четвертый день в связи с тяжелым синдромом лизиса опухоли, острым почечным повреждением, летальный исход на пятый день после курса. У двоих пациентов достигнута ремиссия после первого курса, далее они получали консолидацию «7 + 3» (с круглосуточной инфузией цитарабина) № 1, средние дозы цитарабина № 1–3 и поддерживающую терапию «5+6МР». Рецидив у обоих пациентов через 6 и 8 мес. ремиссии на этапе подготовки к ТКМ. Противорецидивная терапия по схеме «Aza-Ven» в одном случае (без эффекта), «Ara-Ven» — во втором (достигнута ремиссия длительностью 6 мес.). В обоих случаях в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ выполнена алло-ТКМ (родственная полностью совместимая) с применением схем высокодозной химиотерапии (FLAG-Mito/H-Ara-C+IDA) и кондиционированием — треосульфан, флударабин. Трансплантат — ПСК, профилактика РТПХ — циклофосфан, микофенолат мофетил, циклоспорин. У обоих пациентов имели место осложнения: РТПХ кишки 2–3 ст., кожи — 1 ст., рецидивирующие инфекционные осложнения (пневмония, инфекция кровотока, ЦМВ-инфекция). Восстановление кроветворения на +21–23Д. 98–100% донорский химеризм и ремиссия на +30Д.

Результаты и обсуждение. На момент написания работы их четырех пациентов жив один. +166Д после ТКМ, сохраняется ремиссия, донорский химеризм 100%. Имеет место гипофункция трансплантата, не требующая заместительной гемотрансфузионной терапии, инфекционных осложнений, клинических проявлений РТПХ нет. 2 пациента — летальный исход на этапе индукции. 1 пациент — смерть на фоне фульминантного течения рецидива на +76Д после ТКМ.

Заключение. БПДКН — редкое злокачественное заболевание крови с агрессивным течением, не имеющее единых протоколов ведения. Неудовлетворительные результаты лечения говорят о необходимости накопления опыта и разработки эффективных стандартных подходов лечения.

Пилявин Л.Я.[1], Лавшук А.М.[1], Зарубина И.А.[1], Манжеев М.С.[1], Непомнящих Д.И.[1], Ильиных Н.Н.[1], Капорская Т.С.[1], Каретников И.А.[1,2]

АНАЛИЗ ОБЪЕМА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДЕЛЕНИИ ГЕМАТОЛОГИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТНОЙ БОЛЬНИЦЫ

[1]ГБУЗ «Ордена "Знак Почета" областная клиническая больница»; [2]Иркутский государственный медицинский университет

Введение. За последние 30 лет парадигма лечения гематологических пациентов в критических состояниях существенно изменилась. Благодаря появлению новых возможностей лечения, поддержки и протезирования витальных функций, летальность существенно снизилась. С целью внедрения современных подходов интенсивной терапии (ИТ) в 2024 г. в отделении гематологии ГБУЗ ИОКБ введен дневной пост врача анестезиолога-реаниматолога. Основными задачами являются: мониторинг витальных функций, коррекция водно-электролитного баланса и КЩС, лечение синдромов органной и полиорганной недостаточности, протезирование жизненно-важных функций, определение показаний для перевода в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), катетеризация центральных вен.

Цель работы. Проанализировать объем и структуру ИТ, оказываемой пациентам отделения гематологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 1357 медицинских карт пациентов, пролеченных

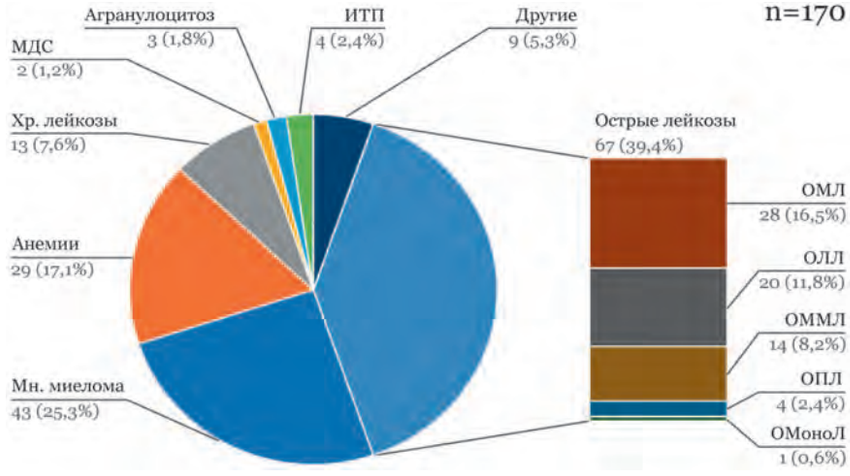


Рис. 1. Структура пациентов, которым проводилась интенсивная терапия, по нозологиям

в отделении гематологии ГБУЗ «ИОКБ» в 2024 г. Выделена когорта пациентов, которым проводилась ИТ, с последующей структуризацией и оценкой по нозологиям, критическим синдромам и видам лечебных мероприятий.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование вошли 170 пациентов (12,5%). Из них 78 мужчин, 92 женщины. Возраст варьировал от 20 лет до 91 года (64 ± 15,7 года). Более 39% случаев составили пациенты с острыми лейкозами (ОЛ), 25,3% — множественной миеломой, 17,1% — анемиями (рис. 1). В структуре ОЛ преобладали пациенты с ОМЛ — 28 из 67, на втором месте — ОЛЛ — 20, ОММЛ — 14, ОПЛ — 4, ОМоноЛ — 1. Основными критическими синдромами, при которых проводилась ИТ, являлись острая дыхательная недостаточность (ОДН), сердечно-сосудистая недостаточность, острое повреждение почек, сепсис и септический шок (СШ), нарушение сознания, их сочетание и др. (рис. 2). Из 170 пациентов 10 (5,9%) ИТ проводилась только в ОАиР, 66 (38,8%) — только в отделении, 94 (55,3%) — и в отделении, и в ОАиР. Показаниями к переводу в ОАиР стали: ухудшение состояния, потребность в проведении ИВЛ, развитие рефрактерного СШ, нарушение сознания, невозможность проведения исчерпывающей ИТ в отделении, периоперационный период. В условиях отделения 11 пациентам с ОДН при невозможности коррекции гипоксии ингаляцией увлажненного кислорода проводилась высокопоточная оксигенотерапия. 9 из них в последствии были переведены на ИВЛ. Почти треть критических пациентов (52) из выборки в отделении нуждалась в инотропной и вазопрессорной поддержке. 4 проводилась заместительная почечная терапия (ЗПТ), а 7 — плазмаферез (рис. 3). В ОАиР ИВЛ проводилась в 65 случаях, вазопрессорная поддержка — 58, ЗПТ — 24. Помимо проведения ИТ критическим пациентам врачом анестезиологом-реаниматологом отделения гематологии были выполнены 292 катетеризации центральных вен, 1 установка периферически имплантируемого катетера.

Рис. 2. Частота развития критических синдромов в отделении и в ОАиР

Заключение. ИТ занимает значимое место в оказании помощи пациентам отделения гематологии. Каждый 8-й пациент нуждается в ИТ, а каждый 13-й — в лечении в условиях ОАиР. Необходимость круглосуточного мониторинга, неотложных лечебных мероприятий, протезирования витальных функций, а также особенности гематологических пациентов, диктуют необходимость в организации самостоятельной службы.

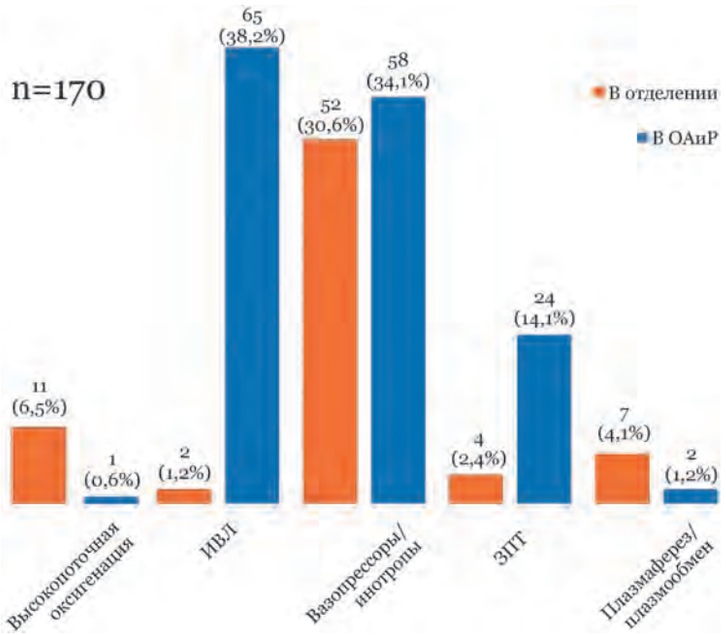


Рис. 3. Протезирование витальных функций у критических пациентов в отделении и в ОАиР (кол-во пациентов и процент от общего числа, нуждавшихся в интенсивной терапии)

Писецкий М.М., Королева О.М., Васильева В.А., Мамонов В.Е., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А.

АРТРОСКОПИЧЕСКИЙ ДЕБРИДМЕНТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО ГОНИТА У БОЛЬНОГО С ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции различной локализации являются наиболее частыми осложнениями после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Это связано как с отсроченной иммунологической реконституцией, так и с необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии при острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается более чем у 50% больных. На фоне выраженной иммуносупрессии нередко возникают гнойно-септические осложнения. Гнойный артрит — редкое, но тяжелое осложнение, которое может быстро приводить к деструкции суставных структур и формированию вторичного остеоартроза и анкилоза.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность и возможность артроскопической санации гнойного артрита у пациента с гемобластозом после алло-ТГСК.

Материалы и методы. Пациент К., 1997 г. р., первичный миелофиброз (мутация *JAK2*, низкий риск по DIPSS, MF-1, спленомегалия, тромбоз портальной вены, варикозное расширение вен пищевода) был диагностирован в июле 2018 года. Алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора выполнена 25.09.2020 после кондиционирования Flu180 + Bu8. Профилактика РТПХ включала циклофосфамид, циклоспорин А, ММФ. Отмечена стойкая молекулярная ремиссия на фоне 100% донорского кроветворения. В январе 2021 г. констатировано развитие острой РТПХ с поражением печени и кишечника 3-й степени. Проводили иммуносупрессивную терапию преднизолоном, циклоспорином, руксолитинибом, сеансы экстракорпоральной фотофереза (ЭКФ), достигнут полный ответ. В июне 2021 года отмечено развитие хронической РТПХ с поражением печени. Возобновлена терапия преднизолоном, продолжена терапия руксолитинибом, сеансы ЭКФ, достигнут частичный ответ. Преднизолон отменен с 13.01.2022, сеансы ЭКФ прекращены, продолжен прием руксолитиниба. В марте 2023 года назначали антибиотики по поводу лихорадки и диареи с положительным эффектом. Возбудитель инфекции не был выявлен. В апреле 2023 года появились боли и отек левого коленного сустава. На рентгенограмме патологический, на фоне остеонекроза, внутрисуставной перелом латерального мыщелка левой бедренной кости. При пункции сустава было получено гнойное содержимое. При микробиологическом исследовании возбудитель не был выявлен, для лечения был назначен левофлоксацин. В последующем противомикробная терапия была

расширена по причине фебрильной лихорадки и ухудшения состояния пациента. 28.04.2023 проведено хирургическое лечение: артроскопический дебридмент с установкой проточно-промывной системы. В течение 2 недель проводилось промывание полости сустава (лавасепт 1 мл + 0,9% NaCl 1000 мл через инфузомат, скорость введения 20 мл/ч).

Результаты и обсуждение. Раны зажили первичным натяжением. Объем движений в левом коленном суставе в полном объеме. Конечность опорная. Гнойно-инфекционный процесс не рецидивировал.

Заключение. Артроскопический дебридмент является эффективным и органосохраняющим методом лечения гнойного артрита у пациентов с иммуносупрессивной терапией после алло-ТГСК. Минимальная инвазивность позволяет применять метод у пациентов с тяжелым состоянием и высоким риском осложнений.

Пластинина Л.В.[1], Данилина А.М.[1], Кохно А.В.[1,2], Троицкая В.В.[1,2]

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ УРОВНЯ «ВРАЧ – ВРАЧ» ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ В 2024–2025 гг.

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

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) является гетерогенной группой клональных заболеваний системы крови с широким дифференциально диагностическим подходом, требующим выполнения высокотехнологичных исследований. Часто МДС выполняет функцию «мусорной корзины» для неуточненных цитопений. Особенно актуальным в таких случаях является возможность получения «второго» мнения при проведении телемедицинских консультаций (ТМК) уровня «врач — врач».

Цель работы. Оценить и представить опыт проведения ТМК уровня «врач — врач» пациентов с МДС в 2024–2025 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ частоты, структуры и результатов ТМК при МДС в 2024–2025 гг., полученный с помощью базы данных ТМК и медицинской информационной системы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. За период 2024–2025 гг. проведено 489 ТМК по 383 пациентам с МДС, что составило 5% от всех проведенных ТМК в указанный период. Причем за период существования телемедицинского центра в НМИЦ гематологии 48% от всех ТМК по пациентам с МДС проведено именно в последние два года (2024–2025 гг.). Повторные ТМК составили 22%. Дополнительно 90 запросов было отклонено (15% от всех направленных по МДС), большинство (67%) по причине недостатка медицинской информации для проведения ТМК. ТМК направлены из 69 регионов РФ, наибольшее количество запросов (более 20) было направлено из Тульской, Липецкой и Челябинской областей, Республики Башкортостан и Краснодарского края. Из 21 региона РФ запросы с МДС не направлялись (рис.). В большинстве случаев ТМК направлялись с целью уточнения диагноза и тактики лечения, в 15% случаев — для определения возможности госпитализации в медицинскую организацию более высокого уровня. По структуре проведенных консультаций 88% ТМК проведено с диагнозом МДС, МДС/МПН; 10% — с подозрением на МДС, 2% — сочетание МДС и второго гематологического заболевания. По результатам проведения 489 ТМК экспертами НМИЦ гематологии рекомендовано дообследование в 64% случаев, в том числе в 14% — пересмотр гистологических препаратов в НМИЦ гематологии; изменена схема лечения в 33%; рекомендована очная консультация в НМИЦ гематологии в 30%; госпитализация в 9%. Видео-конференц-связь со специалистами региона проведена в 3% ТМК. Фактически в НМИЦ гематологии по результатам ТМК госпитализирован 41 пациент (10,7%), обследовано и проконсультировано в амбулаторных условиях 93 (24,3%) пациента.

Заключение. Проведение ТМК уровня «врач — врач» при МДС является актуальным и востребованным инструментом оказания медицинской помощи. Вместе с тем сохраняются проблемы с возможностью выполнения рекомендованных высокотехнологичных диагностических исследований в регионах — каждый четвертый пациент после ТМК проходит обследование в НМИЦ гематологии.

Рис. Распределение регионов РФ по числу ТМК уровня «врач — врач» пациентов с МДС в 2024–2025 гг.

Пластинина Л.В.[1], Данилина А.М.[1], Лазарева О.В.[1], Троицкая В.В.[1,2]

РЕАЛИЗАЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НАЦИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ЦЕНТРОВ В ЧАСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В 2019–2025 гг.

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

Введение. Проведение телемедицинских консультаций (ТМК) по профилю «гематология» получило широкое распространение среди региональных медицинских организаций (МО). Вместе с тем увеличение количества ТМК не всегда сопряжено с улучшением качества направительной документации, а для регионов существенной сложностью является выполнение рекомендаций в части проведения высокотехнологичных исследований.

Цель работы. Проанализировать результаты деятельности телемедицинского центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) за 2019–2025 гг.

Материалы и методы. Анализ данных проводился с использованием базы данных ТМК и медицинской информационной системы НМИЦ гематологии. В исследование включены ТМК из 747 МО 266 населенных пунктов 89 субъектов РФ за период 01.01.2019–01.12.2025. Запросы ТМК преимущественно (69%) направляли «якорные» МО регионов, реже — другие МО: (районные/городские) в 26,5% случаев и федеральные МО в 4,5% случаев.

Рис. 1. Динамика количества ТМК за период 2019–2025 гг.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период проведено 22 432 ТМК по 16 075 пациентам (28% ТМК — повторные), в том числе 1071 консультация гистосканов (4,8%), 496 случаев пересмотра снимков рентгенологических исследований (2,2%). Динамика по годам представлена на рис. 1. Интенсивность проведенных ТМК по субъектам отражена на рис. 2. Отклонено 2682 запроса (10,6%), в основном по причинам недостатка присланной информации для проведения ТМК и ее неудовлетворительного качества. По результатам ТМК рекомендовано изменение тактики лечения пациентов в 8602 случаях (39%), в 11 167 случаях (54%) — дообследование, в том числе пересмотр гистологических и ИГХ препаратов в референс-центре НМИЦ гематологии (в 1999 случаях (10%)). При пересмотре гистосканов в 2024 г. (n = 210) в 66 случаях (31%) изменен патоморфологический диагноз. Проведение повторных ТМК было рекомендовано в 4918 (23%) случаях. В 721 ТМК (3,2%) состоялась видео-конференц-связь с регионами. Нозологическое распределение не претерпевало существенных изменений: ежегодно преобладают ТМК по поводу опухолевых заболеваний системы крови — 75%, на неопухолевые заболевания системы крови (ЗСК) приходится 25%. Лидерами среди нозологий являются неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, множественная миелома (рис. 3). Среднемесячный объем ТМК увеличился с 99 в 2019 г. до 539 в 2025 г. Макс. среднемесячное число ТМК, выполненное одним врачом-консультантом, увеличилось с 12 в 2019 году до 39 в 2025 г. По результатам ТМК в отделения НМИЦ гематологии за 7 лет госпитализировано 1929 пациентов (12%), в 2024–2025 гг. состоялось 9055 амбулаторных приемов 2007 пациентов (12,5%).

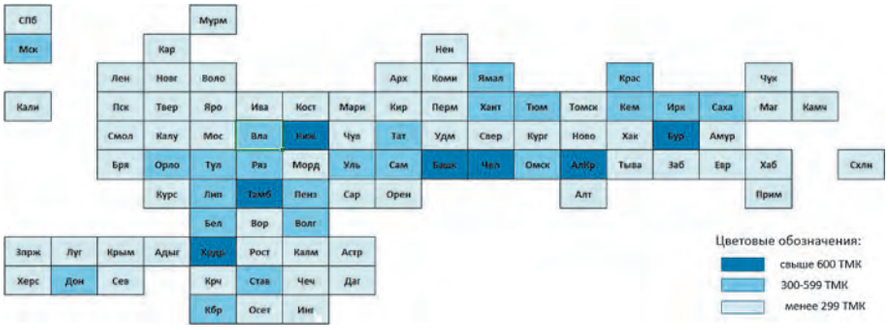


Рис. 2. Распределение регионов РФ по числу проведенных ТМК в 2019–2025 гг.

Рис. 3. Распределение пациентов, по которым проведены ТМК в 2025 г., по нозологиям (n = 4532)

Заключение. Проведение ТМК является актуальной и востребованной практикой при оказании медицинской помощи по профилю «гематология». Количество ТМК ежегодно увеличивается, что пропорционально увеличивает нагрузку на врача-консультанта НМИЦ. Почти в 40% ТМК происходит изменение тактики лечения пациента; в каждой третьей ТМК, направленной на пересмотр гистосканов, происходит изменение патоморфологического диагноза, что позволяет сделать выводы о необходимости совершенствования знаний в субъектах РФ, развития высокотехнологичной диагностики ЗСК.

Поденок А.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АВАТРОМБОПАГА ПРИ СТЕРОИД-РЕЗИСТЕНТНОЙ ИТП, ИНДУЦИРОВАННОЙ АЛЕМТУЗУМАБОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Алемтузумаб высокоэффективен при ремиттирующем рассеянном склерозе (РС), но часто вызывает отсроченные аутоиммунные осложнения. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) — одно из наиболее значимых осложнений по тяжести и риску кровотечений. Патогенетическая основа: нарушение иммунного гомеостаза при репопуляции лимфоцитов после глубокой лимфоцитопении. Опыт применения аватромбопага при такой ИТП минимален, что делает представленное клиническое наблюдение ценным.

Цель работы. Представить клинический случай иммунной тромбоцитопении, развившейся после терапии алемтузумабом, и оценить эффективность и безопасность применения аватромбопага в условиях стероид-резистентного течения.

Материалы и методы. В исследование включено клиническое наблюдение пациентки с иммунной тромбоцитопенией после терапии алемтузумабом. Диагностическая оценка включала общий анализ крови с ежедневным мониторингом тромбоцитов, коагулограмму, биохимические показатели, исследование антител к тромбоцитам, миелограмму и FISH-анализ для исключения клоновых нарушений. Проведен скрининг на вирусные инфекции (HBV, HCV, HIV, CMV). Предшествующая терапия дексаметазоном и трансфузией тромбоцитов эффекта не дала. Пациентке назначен аватромбопаг 20 мг/сут. с приемом пищи. Эффективность оценивали по динамике тромбоцитов, клиническим проявлениям и переносимости лечения.

Результаты и обсуждение. У пациентки после терапии алемтузумабом отмечено снижение уровня тромбоцитов до 16×10^9/л с клиникой петехий и отсутствием ответа на дексаметазон и трансфузии. Морфология костного мозга показала снижение количества мегакариоцитов без признаков МДС, что соответствовало периферической деструкции при вторичной ИТП. Назначение аватромбопага 20 мг/сут. привело к быстрому росту тромбоцитов: до 43×10^9/л на 2-й день, 80×10^9/л на 7-й день и полной нормализации (311×10^9/л) к 11-му дню; показатели оставались стабильными. Побочных эффектов не зарегистрировано. Полученные данные подтверждают высокую чувствительность посталемтузумабной ИТП к терапии ТРО-рецепторными агонистами при стероид-резистентном течении. Учитывая редкость подобных случаев, успешное применение аватромбопага подчеркивает необходимость дальнейших наблюдений и формирование рекомендаций для этой категории пациентов.

Заключение. Аватромбопаг продемонстрировал быстрый и устойчивый терапевтический эффект у пациентки с ИТП, развившейся после терапии алемтузумабом и не ответившей на стероиды. Нормализация уровня тромбоцитов была достигнута в течение 11 дней, побочных реакций не отмечено. Случай подтверждает перспективность применения ТРО-рецепторных агонистов при посталемтузумабной ИТП и необходимость дальнейших исследований в этой области.

Полякова Ю.В., Цветков Н.Ю., Власова Ю.Ю., Гиндина Т.Л., Байков В.В., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С ФИБРОЗОМ СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) характеризуется гетерогенностью клинического течения, прогноза и ответа на терапию, определяемыми вариантом заболевания. В классификации ВОЗ-2022 МДС с фиброзом костного мозга (МДС-Ф) выделен в отдельную нозологическую единицу. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — единственный потенциально излечивающий метод лечения МДС. Наличие фиброза стромы костного мозга связано с неблагоприятным прогнозом, без связи с категорией риска IPSS-R.

Цель работы. Анализ клинико-лабораторных данных и результатов терапии пациентов с МДС-Ф и МДС высокого риска (МДС-ВР) без фиброза.

Материалы и методы. В ретроспективном одноцентровом исследовании проанализированы пациенты с МДС-Ф(36) и МДС-ВР(81), наблюдавшиеся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2015–2025 гг. Степень фиброза оценивали по критериям Европейского консенсуса. Статистический анализ выполнен с использованием: критериев хи-квадрат, Манна — Уитни и Уилкоксона для сравнения групп; метода Каплана — Мейера для оценки общей выживаемости; метода конкурирующих рисков для кумулятивной частоты острой реакции трансплантат против хозяина(оРТПХ).

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ групп МДС-Ф и МДС-ВР показал, что уровни гемоглобина и абсолютное число нейтрофилов в дебюте заболевания были сопоставимы. Уровень тромбоцитов был значимо ниже у МДС-Ф. Уровень ферритина оказался выше у МДС-Ф, что связано с большей трансфузионной нагрузкой (табл.). Риск трансформации в острый лейкоз не различался между группами, как и время до трансформации (табл.). Двухлетняя ОВ от даты диагноза была достоверно ниже в группе МДС-Ф: 23,77% vs 67,46% ($p < 0,001$) (рис.). Алло-ТГСК выполнена 53 пациентам с МДС-ВР и 17 МДС-Ф. Значимых различий в режимах кондиционирования, типе донора, источнике трансплантата, режимах профилактике РТПХ не было.

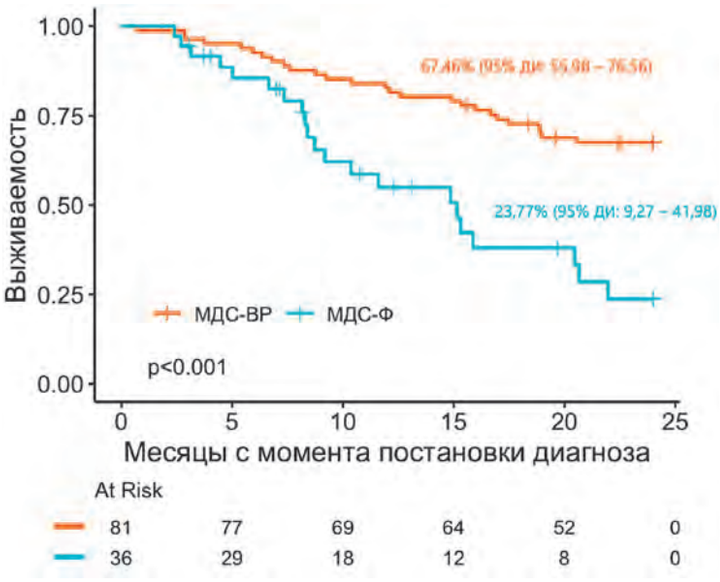


Рис. Двухлетняя общая выживаемость

Сроки выполнения алло-ТГСК значимо не различались (табл.). Алло-ТГСК одинаково часто выполнялась пациентам с MF-1/2 и MF-3: 47,6% vs 46,7%. У 11 пациентов трансплантации предшествовала терапия гипометилирующими агентами: у 5 пациентов — с положительным эффектом, у 6 — без ответа на терапию. Не получено значимых различий между МДС-ВР и МДС-Ф в сроках приживления нейтрофилов (18 vs 21дн; $p = 0,186$) и тромбоцитов (16 vs 14дн.; $p = 0,772$). Частота развития оРТПХ I–IVст. была сопоставима: 39,6% vs 31,3% ($p = 0,59$). Несмотря на отсутствие статистической значимости из-за малой выборки, регрессионный анализ Кокса показал тенденцию к улучшению ОВ после алло-ТГСК у пациентов с МДС-Ф (HR = 0,76; $p = 0,6$). Трем пациентам с МДС-Ф выполнена повторная алло-ТГСК из-за тяжелой гипофункции, первичной несостоятельности трансплантата и рецидива основного заболевания. Причины смерти пациентов с МДС-Ф: прогрессирование заболевания — $n = 9$, инфекционные осложнения — $n = 8$, геморрагический синдром — $n = 2$.

Заключение. МДС-Ф характеризуется агрессивным течением заболевания и низкой ОВ. Наличие фиброза костного мозга при МДС — независимый неблагоприятный прогностический фактор. Для улучшения исходов заболевания целесообразно более раннее направление пациентов в трансплантационный центр для решения вопроса об алло-ТГСК.

Таблица

Характеристики		МДС-ВР	МДС-Ф	p.overal
Пол	Мужской	42 (51.9%)	20 (55.6%)	0.865
	Женский	39 (48.1%)	16 (44.4%)	
Возраст, годы		45.9 [15.7;75.7]	49.5 [21.7;73.2]	0.141
Лабораторные параметры	Гемоглобин, г/л	80.0 [30.0;134]	73.0 [35.0;109]	0.108
	Абсолютное число нейтрофилов x10^9/л	1.10 [0.05;4.20]	0.76 [0.02;6.80]	0.129
	Тромбоциты, x10^9/л	76.0 [2.00;561]	56.0 [8.00;286]	0.009
	Ферритин, мкг/л	695 [12.0;7350]	1139 [280;2983]	0.048
Риск трансформации в ОМЛ		20 (24.7%)	10 (27.8%)	0.957
Медиана времени от постановки диагноза до трансформации в ОМЛ, дни		282 [13.0;3293]	185 [68.0;376]	0.309
Алло-ТГСК		53 (65.4%)	17 (47.2%)	0.099
Медиана времени от постановки диагноза до алло-ТГСК, месяцы		10.6 [2.79;60.2]	8.46 [2.98;17.6]	0.198
Режим кондиционирования	FluBu8	24 (50.0%)	5 (29.4%)	0.121
	FluBu10	13 (27.1%)	10 (58.8%)	
	FluBu12	6 (12.5%)	1 (5.88%)	
	FluBu10Benda	0	1 (5.88%)	
	FluMel	3 (6.25%)	0	
	FluTreoThio	1 (2.08%)	0	
	BuCy	1 (2.08%)	0	
Источник трансплантата	Костный мозг	16 (33.3%)	1 (5.88%)	0.029
	Стволовая клетка периферической крови	32 (66.7%)	16 (94.1%)	
Тип донора	MRD	6 (12.5%)	3 (17.6%)	0.148
	MUD	28 (58.3%)	5 (29.4%)	
	MMUD1	9 (18.8%)	6 (35.3%)	
	MMUD2	2 (4.17%)	0	
	Haplo	3 (6.25%)	3 (17.6%)	
	PTcy	35 (66.0%)	17 (100%)	
Профилактика РТПХ	ATG	9 (17.0%)	0	0.016
	Other	9 (17.0%)	0	
Частота возникновения оРТПХ I-IV ст.		39.6%	31.3%	0.59

Пономарев Р.В.[1,2], Белякова А.Д.[1], Авербух О.М.[1], Сметанина Н.С.[3], Лукина Е.А.[1]

СЕМЕЙНАЯ ФОРМА НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА 4-го ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

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

Введение. Наследственный гемохроматоз 4-го типа — заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному механизму, возникающее вследствие мутации гена *SLC40A1 (FPN1)*, кодирующего клеточный экспортер железа — ферропортин. Для классической ферропортиновой болезни (тип 4а) характерен уникальный профиль нарушения метаболизма железа, характеризующийся накоплением

железа в клетках Купфера и снижением высвобождения железа из макрофагов в плазму крови, что приводит к железодефицитному эритропоэзу, в то время как неклассическая форма (тип 4b) протекает с системной перегрузкой железом, неотличимой от вариантов гемохроматоза, обусловленных сниженной экспрессией гепсидина.

Цель работы. Описание двух клинических случаев ферропортиновой болезни у членов одной семьи (отца и дочери) с разным клиническим и лабораторным фенотипом.

Материалы и методы. Пациентка А., 22 лет, направлена в НМИЦ гематологии с подозрением на наследственную дизэритропоэтическую анемию. В гемограмме регистрировалась тяжелая макроцитарная, гиперхромная анемия с нормальным абсолютным количеством ретикулоцитов, лабораторными маркерами гемолиза (гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, истощение гаптоглобина). При исследовании параметров метаболизма железа отмечалась гиперферритинемия до 1822 нг/мл с тенденций к повышению значения НТЖ (табл.). В миелограмме — гиперплазия эритроидного ростка (эритрокариоциты — 57,6%), сидеробласты — 97%, кольцевые формы не обнаружены. По данным МРТ в режиме T2* — средняя степень перегрузки железом печени (LIC — 6,12 мг/г). Пациент А., 64 лет, направлен в НМИЦ гематологии в связи с умеренной тромбоцитопенией на фоне хронического вирусного гепатита В, распространенными остеонекрозами костей таза, бедренных костей. В гемограмме: легкая микроцитарная, гипохромная анемия. Зарегистрирована гиперферритинемия 3139 нг/мл, которая сочеталась с маркерами железодефицитного эритропоэза при отсутствии признаков воспаления и цитолиза (табл.). В миелограмме — без особенностей, доля сидеробластов снижена до 5%. При МРТ в режиме T2* — тяжелая степень перегрузки железом печени (LIC 26,5 мг/г).

Таблица. Данные обследования пациентов

Параметры	Пациентка А., 22 лет	Пациент А., 64 лет
Гемоглобин, г/л	77	127
MCV, фл	113	75,8
MCH, пг	35.5	24,4
Тромбоциты, тыс/мкл	197	46
Ферритин, нг/мл	1822	3139
Трансферрин, мг/дл	205	171
ОЖСС, мкмоль/л	48,4	41,09
Железо, мкмоль/л	25,3	8,17
НТЖ, %	52	19
АСТ, Ед/л	46	34
АЛТ, Ед/л	123,4	15,1
СРБ, мг/л	-	4,05
Сидеробласты в костном мозге, %	97	5
LIC, мг/г	6.12	26,5

Результаты и обсуждение. По результатам полноэкзомного секвенирования (выполнено в НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева) у пациентов обнаружена гетерозиготная мутация Val162del гена *SLC40A1*, классифицированная как патогенная, что позволило установить диагноз наследственного гемохроматоза 4-го типа. Обращает на себя внимание вариабельная клинико-лабораторная манифестация заболевания с наличием гемолиза, костномозгового гемосидероза и высокого содержания транспортного пула железа у дочери (характерно для наследственного гемохроматоза 4b типа) и железодефицитного эритропоэза при локальном накоплении железа в печени у отца (характерно для классической ферропортиновой болезни), что может определяться влиянием дополнительных генетических и эпигенетических модификаторов заболевания. Пациентам назначена терапия, направленная на выведение железа.

Заключение. Представленные клинические случаи демонстрируют необходимость включения редких вариантов синдромов перегрузки железом в алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с необъяснимой гиперферритинемией, анемией и накоплением железа в ткани печени.

Попова М.О.[1], Рогачева Ю.А.[1], Чекалов А.М.[1], Синяев А.А.[1], Шакирова А.И.[1], Сергеев В.С.[1], Лепик К.В.[1], Зюзгин И.С.[2], Власова Ю.Ю.[1], Смирнова А.Г.[1], Бондаренко С.Н.[1], Моисеев И.С.[1], Кулагин А.Д.[1]

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

[1]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой; [2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является излечивающим методом терапии острых лейкозов и несет потенциал излечения от ВИЧ-инфекции. Пять пациентов излечились от ВИЧ благодаря алло-ТГСК от донора с гомозиготной мутацией гена CCR5. В 2024–2025 гг. опубликованы два случая излечения от ВИЧ в результате алло-ТГСК от донора без гомозиготной мутации (Sáez-Cirión A., et al. 2024; Gaebler C., et al. 2025), что, с одной стороны, поднимает вопросы о механизме излечения, с другой — может вызвать неоправданным оптимизм. Опыт алло-ТГСК у пациентов с ВИЧ органичен публикациями отдельных клинических случаев и серий наблюдений.

Таблица. Характеристика алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами и ВИЧ-инфекцией

Характеристики алло-ТГСК	n
1-я алло-ТГСК	10
Тип донора	
Неродственный донор, полностью совместимый	4
Неродственный донор, частичная несовместимость (A, B, C)	3
Родственный, полностью совместимый донор	2
Родственный, гаплоидентичный донор	1
Статус донора в отношении мутации гена *CCR5*	
«Дикий» тип wt/wt	4
Гетерозигота CCR5	3
Неизвестно	3
Режим кондиционирования	
FluBu10	6
FluBu8	3
FluMel140	1
Профилактика РТПХ	
На основе АТГ + CsA + MMF ± Maraviroc	2
На основе ПТЦФ + Tacro + MMF ± Maraviroc/Ruxo	6
Без АТГ и ПТЦФ + CsA + Mtx / Tacro + MMF	2
2-я алло-ТГСК	3
3-я алло-ТГСК	1

Цель работы. Мы представляем самый большой, насколько нам известно, одноцентровой опыт проведения алло-ТГСК у пациентов с ВИЧ и острыми лейкозами.

Материалы и методы. В период с 2010 по 2025 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой получали помощь и проведено 14 алло-ТГСК 10 взрослым пациентам с острыми лейкозам группы высокого риска, с медианой возраста на момент 1-й ТГСК 36 лет (25–59). Основные показания к алло-ТГСК были острые лейкозы группы высокого риска: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 6 (60%), из них вторичный — 2 (33%); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 3 (30%), из них Т-ОЛЛ — 1 (33%); острый лейкоз, смешанный фенотип — 1 (10%). Трое пациентов (30%) не имели ремиссии заболевания на момент алло-ТГСК. Ко-инфекция гепатит С — 5 пациентов (50%). Медиана наблюдения составила 5 месяцев (1–191), медиана наблюдения за выжившими пациентами составляет 79 месяцев (7–191). Мы репортируем основные результаты алло-ТГСК, включая случай отмены антиретровирусной терапии (АРВТ) после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Характеристика проведенных алло-ТГСК представлена в таблице. Медиана времени стажа ВИЧ на момент алло-ТГСК составила 89 месяцев (25–59). Девять пациентов получали АРВТ, и вирусная нагрузка была подавлена на момент проведения алло-ТГСК, медиана CD4 клеток составила 286 кл./мкл (114–1178). Неприживление зарегистрировано у 2-х пациентов (20%) после 1-й алло-ТГСК, однако у обоих достигнуто после 2-й

алло-ТГСК. Острая РТПХ зарегистрирована у 2-х пациентов (20%, 2–3-й степени: кожа, ЖКТ), локализованная хроническая РТПХ зарегистрирована у 1 пациента (10%). 10-летняя летальность, не связанная с рецидивом, составила 30% (95% ДИ 7,1–57,8%). Рецидив/прогрессирование зарегистрировано у 5 пациентов (50%). Общая выживаемость в течение 10 лет составила 50% (95% ДИ 18,4–75,3%). Пациентка после алло-ТГСК от донора с гетерозиготной мутацией гена *CCR5* после 8 лет приема АРВТ и исчезновения антител к ВИЧ (иммуноблот) самостоятельно приняла решение об отмене АРВТ, через 2 месяца — острая ВИЧ-инфекция и через 6 месяцев — рецидив основного заболевания.

Заключение. Результаты алло-ТГСК при острых лейкозах группы высокого риска и ВИЧ сопоставимы с общей группой пациентов, отмена АРТВ даже в случае алло-ТГСК от донора с гетерозиготной мутацией гена *CCR5* может привести к возврату ВИЧ и рецидиву основного заболевания.

Попова С.В., Пестрикова А.О., Соболева Е.В., Безруков А.С., Дормидонова С.М., Исаева Н.В., Воробьев К.А.

ИЗУЧЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА УНИВЕРСАЛЬНЫХ CAR-T-ЛИМФОЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Известно, что субпопуляционный состав CAR-T-клеток может оказывать значительное влияние на их терапевтическую активность. При этом лучшую противоопухолевую эффективность обеспечивает преобладание в клеточном продукте клеток центральной памяти (Tcm). В настоящей работе проведен анализ иммунофенотипа универсальных CAR-T (UCAR-T с нацеливанием на опухолевые антигены с участием молекул-посредников) в процессе получения клеточного продукта.

Цель работы. Изучить субпопуляционный состав UCAR-T-лимфоцитов в процессе культивирования.

Материалы и методы. Методом проточной цитофлуориметрии с использованием прибора BD FACSCantoTM II («BD Biosciences», США) определен иммунофенотип донорских Т-лимфоцитов (n = 56) на стадии выделения Т-клеток, а также UCAR-T (n = 56) в различные временные периоды культивирования после проведения трансдукции (ТД) лентивирусом: от 3 до 5, от 6 до 10 и от 11 до 27 сут. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [Q25–Q75]. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В процессе иммунофенотипирования Т-клеток определены субпопуляции в соответствии с экспрессией ими поверхностных маркеров: наивные Т-клетки (Tnaive, $CD27^+CD45RO^-$ ($CD27^+CD45RA^+$), центральные Т-клетки памяти (Tcm, $CD27^+CD45RO^+$), эффекторные Т-клетки памяти (Tem, $CD27^-CD45RO^+$) и терминально дифференцированные эффекторные Т-клетки памяти (Temra, $CD27^-CD45RO^-$ ($CD27^-CD45RA^+$). В субпопуляционном составе выделенных Т-клеток преобладали Tnaive и Tcm (37,9% [31,5–40,1] и 38,8% [36,7–43,6] соответственно), содержание Tem составило 17,6% [10,3–23,6], Temra — 5,7% [1,8–10,0]. После проведения трансдукции на 3–5 сут. культивирования увеличилось количество Tem 39,5% [27,0–51,4] (p = 0,03) и значительно снизилось Tnaive 6,8% [4,4–11,0] (p = 0,012), Tcm составило 49,8% [39,4–55,4] (p > 0,05), Temra — 3,9% [1,4–3,1] (p > 0,05). От 6 до 10 сут. продолжали нарастать Tem 53,1% [50,4–64,5] (p = 0,01) и снижаться Tnaive 2,3% [1,8–3,8] (p = 0,013), Tcm — 42,5% [32,0–45,0] (p > 0,05), Temra — 2,1% [1,3–4,6] (p > 0,05). С 11 до 27 сут. наблюдалось содержание Tnaive 3,8% [1,6–6,0] (p = 0,03), Tem — 45,9% [28,0–55,9] (p = 0,01), Tcm — 47,5% [27,7–64,9] (p > 0,05) и Temra — 2,8% [1,1–3,3] (p > 0,05) (рис.). Начиная с 6 сут. после трансдукции и до конца срока культивирования UCAR-T-клеток преобладали Tem и Tcm. Различия между значениями Tnaive и Temra на 3 и 27 сут. не значимы.

Заключение. По результатам исследований субпопуляционного состава UCAR-T-лимфоцитов в течение 27 сут. культивирования клеточный продукт сохраняет высокую долю Tcm-клеток.

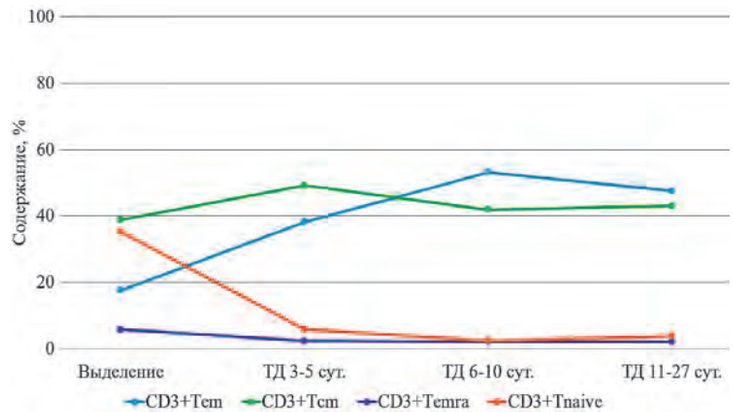


Рис. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов

Потапенко В.Г.[1], Забутова Ю.В.[1], Карягина Е.В.[2], Котова Н.А.[1], Козыро В.В.[1], Кулибаба Т.Г.[3], Завьялова А.Ю.[1], Небелицкая О.В.[1], Самородова И.А.[1], Холопова И.В.[4], Миронова О.П.[1], Черноокая Н.Ю.[1], Сименив С.Я.[5], Серков А.В.[1], Скорюкова К.А.[1], Украинченко Е.А.[6], Очирова О.Е.[7], Оникийчук Я.С.[8], Чупракова А.С.[8], Павлюченко Е.С.[9], Пашечко М.С.[1], Леванов А.Н.[10], Лапин С.В.[4], Первакова М.Ю.[4], Суркова Е.А.[4], Блинова Т.В.[4], Шелехова Т.В.[10], Федоренко Т.В.[1], Медведева Н.В.[1], Мазуров В.И.[9]

ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ФЕРРИТИН И ДРУГИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ ПОСТТРАНСФУЗИОННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА И ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

[1]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; [2]СПбГБУЗ «Городская больница № 15»; [3]Санкт-Петербургский государственный университет; [4]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; [5]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; [6]СПб ГБУЗ «Александровская больница»; [7]ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко»; [8]ГБУЗ КО «ЦГКБ»; [9]ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России; [10]ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Введение. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — реакция тяжелого патологического воспаления. Гиперферритинемия — один из ключевых проявлений ГФС, однако она часто сопровождает и синдром перегрузки железом (СПЖ, гемохроматоз). Фракционный состав ферритина при ГФС и гемохроматозе отличается, что может помочь в дифференциальном диагнозе.

Цель работы. Проанализировать значимость общего, гликозилированного ферритина и других биохимических показателей в дифференциальном диагнозе посттрансфузионного гемохроматоза и вторичного гемофагоцитарного синдрома (ВГФС).

Материалы и методы. В группу СПЖ включено 43 пациента (15 мужчин и 28 женщин) с медианой возраста 63,5 (20,0–92,0) года. Среди них 41 (95%) пациент с гемобластозом и 2 (5%) пациента — с анемией неопухолевого генеза. Концентрация общего ферритина крови у всех пациентов превышала 2000 нг/мл, период ежемесячных гемотрансфузий — более 1 года. В группу пациентов с ВГФС включены 146 больных (81 женщина и 65 мужчин); медиана возраста 56,0 (18,0–90,0) года. Основные триггеры включали гемобластозы (n = 80, 54,8%), ревматические заболевания (n = 21, 14,3%), трансплантацию аллогенных стволовых клеток (n = 19, 13%) и инфекции (n = 16, 11%); у 6,9% (n = 10) — криптогенный ГФС. Диагноз ВГФС был верифицирован в соответствии с критериями H-Score и HLH-2004.

Результаты и обсуждение. В таблице представлены результаты биохимического анализа крови в двух группах. Синдром

перегрузки железом, в отличие от ВГФС, характеризовался более стабильной концентрацией ферритина, которая в течение месяца у половины пациентов уменьшалась, а у другой — увеличивалась. При ГФС (n = 50) в 80% измерений концентрация ферритина нарастала (p < 0,01) уже в течение недели. Медиана отклонения при гемохроматозе и ВГФС составила 14,7 (1–557)% и 196 (2,5–1753)% (p < 0,01) соответственно. Для группы ГФС графическое представление результата ROC-анализа значений лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтранспептидазы, ферритина общего и гликозилированного показано на рис. 1. Площади под кривой составили 0,96, 0,93, 0,88 и 0,95 соответственно.

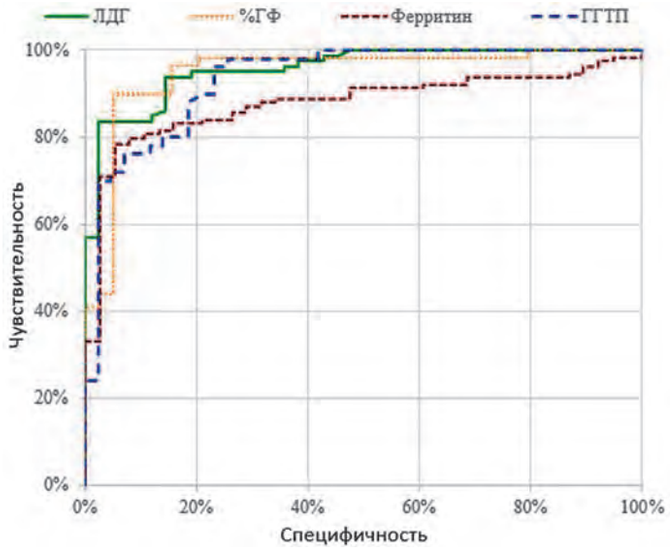


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для группы гемофагоцитарного синдрома. ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ГФ — гликозилированный ферритин, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

Заключение. При вторичном гемофагоцитарном синдроме цитолиз и/или холестаз встречаются чаще, чем при гемохроматозе. При ВГФС концентрация ферритина значительно выше, она представлена преимущественно негликозилированной фракцией и может кратно увеличиваться в течение нескольких дней. Выявленные различия могут быть использованы в проведении дифференциального диагноза между ГФС и гемохроматозом.

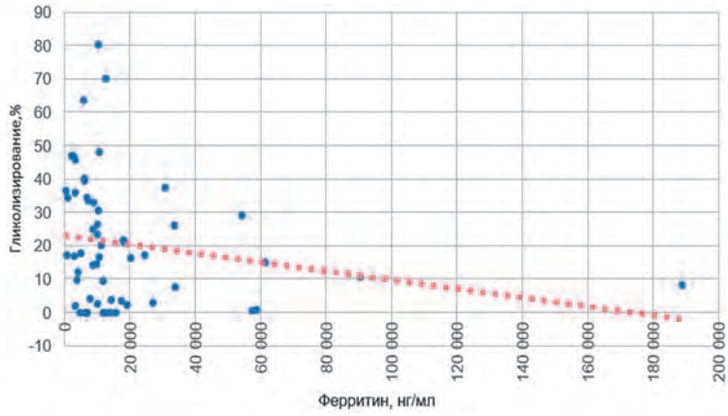


Рис. 2. Изменение доли гликозилированного ферритина при росте концентрации общего ферритина в группе пациентов с гемофагоцитарным синдромом. Розовой пунктирной линией показан тренд снижения относительного содержания гликозилированной фракции в общей концентрации ферритина

Таблица. Биохимический профиль больных вторичным гемофагоцитарным синдромом и синдромом перегрузки железом

Параметр, порог отсечения	Вторичный гемофагоцитарный синдром	Синдром перегрузки железом	Различия, p	
	% изменения, медиана (диапазон)		по частоте	по медиане
Ферритин, >250 нг/мл	100; 11478 (597–255 000)	100; 2493 (716–15 000)	–	< 0,001
ГФ, нг/мл*	1453 (0–40 800)	1755 (245–9255)	–	НЗ
ГФ, менее 38,6%	84,6; 15,1 (0–37,8)	5,1; 10,7 и 14,6**	0,001	
Железо, <6,6 мкмоль/л	16,2; 4,9 (2,3–5,8)	2,2 (2,3)***	<0,001	–
Железо, >32 мкмоль/л	18,6; 34,95 (31,1–39,8)	55,8; 39,95 (32,1–67,1)	<0,001	НЗ
АлТ, >41 МЕ/л	59; 108 (42–1462)	11,6; 60 (42,9–71)	<0,001	НЗ
АсТ, >37 МЕ/л	72,4; 110 (40–1450)	18,1; 43,5 (41,4–85,2)	<0,001	
ЩФ, >120 МЕ/л	69,5; 291,5(120,1 -1175)	11,1;127 (124–213)	<0,001	
ГГТП, > 78 МЕ/л	80; 229 (80–926)	18,6; 101,2 (83,6–396,4)	< 0,001	
Билирубин, >20,5 мкмоль/л	54; 51 (21,4–587)	18,6; 33,4 (22,7–48)	<0,001	
РРТ, <0,52 мг/л	44,4; 0,28 (0,21–0,49)	60,4; 0,26 (0,07–0,52)	НЗ	
ЛДГ, >368 МЕ/л	89,8; 1061 (371–13470)	13,9; 442 (386–810)	<0,001	
Триглицериды, <1,84	77,1; 3,24 (1,87–9,12)	23,8; 2,29 (1,88–2,7)	<0,001	
Альбумин, <35 г/л	88,5; 27,9 (15,7–34,4)	50; 30,8 (19,4–38,6)	<0,001	
С-РБ, >5 мг/л	93,6; 100 (7,1–434)	79; 15,3 (5,3–129,6)	0,035	< 0,001

* В связи с отсутствием стандартизованной нормы различия по частоте не исследовались. **Снижение гликозилирования ферритина обнаружено только у двух больных. ***Снижение концентрации железа крови выявлено только у одного больного в группе синдрома перегрузки железом. ГФ — гликозилированный ферритин, АлТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза, С-РБ — С-реактивный белок, РРТ — растворимые рецепторы трансферрина, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НЗ — незначимо.

Потемкина Т.И.

АЛЛОГЕННАЯ ТГСК ПРИ ВРОЖДЕННЫХ СИНДРОМАХ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

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

Введение. Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (ВСКМН) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся недостаточностью костного мозга, пороками развития, предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. ВСКМН включают в себя анемию Фанкони (АФ), врожденный дискератоз (ВД), анемию Даймонда — Блекфана (АДБ), синдром Швахмана — Даймонда (СШД), врожденные дизэритропоэтические анемии, тяжелые врожденные нейтропении. Алло-ТГСК является одним из эффективных методом коррекции костномозговой недостаточности. Такие пациенты должны быть трансплантированы в самые короткие сроки, частота развития злокачественных заболеваний может достигать 90%. Наиболее часто встречающимися ВСКМН у детей являются анемия Фанкони и врожденный дискератоз.

Цель работы. Оценка общей выживаемости (ОВ) пациентов при незлокачественных заболеваниях крови, а именно при анемии Фанкони и врожденном дискератозе, которым была проведена алло-ТГСК за период 2021–2024 гг. в НИИ ДОиГ имени академика РАМН Л.А. Дурнова.

Материалы и методы. С сентября 2021 по октябрь 2025 года алло-ТГСК получили 8 пациентов с синдромом костномозговой недостаточности, медиана возраста — 8,4 года (от 5 до 13), ВД был у 4 пациентов (50%), АФ — у 4 пациентов (50%). Всем пациентам были

проведены миелоаблативные режимы кондиционирования: бусульфан + циклофосфамид + флударабин + АТГ. В качестве источника трансплантата использовался неманипулированный костный мозг (КМ) от полностью совместимых родственных доноров и мобилизированные периферические стволовые клетки (ПСКК) от неродственных доноров. Пациенты получали базовую иммуносупрессивную терапию с -1 дня кондиционирования циклоспорин А (пациенты, которым была проведена ТГСК от родственных доноров) и такролимус пациенты, которым была проведена неродственная алло-ТГСК).

Результаты и обсуждение. ОРТПХ I–II степени развилась у 3 из 8 пациентов (37,5%), тяжелая оРТПХ развилась у 1 пациента (12,5%). Восстановление кроветворения было зафиксировано у всех пациентов, в среднем на 16-й день после алло-ТГСК. ОВ пациентов с ВСКМН, которым была проведена алло-ТГСК, составила 87,5%, неудача ТГСК в виде отторжения трансплантата была зафиксирована у 1 пациента на 120-е сутки после алло-ТГСК — ему была проведена повторная алло-ТГСК.

Заключение. Таким образом, алло-ТГСК является эффективным и безопасным методом лечения костномозговой недостаточности при АФ и ВД. Указанный режим кондиционирования не приводил к выраженным инфекционным осложнениям. Отсутствие развития тяжелых степеней РТПХ дает возможность считать выбранные режимы профилактики оРТПХ успешными и безопасными.

Прозорова А.А.[1], Февралева И.С.[1], Судариков А.Б.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

РОЛЬ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НИЗКОГО ТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА В РАЗВИТИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

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

Введение. К наследственным формам тромбофилии относят мутацию F5 Leiden, F2 G20210A, дефициты антитромбина III, протеинов C/S, первичный АФС. Данные нарушения принято относить к тромбофилиям высокого риска. Дополнительными наследственными маркерами тромботического риска неопределенного клинического значения являются дисфибриногенемия, мутации в генах *F2Thr165Met, F13, F7, FGB, PAI-1, ITGA2*. Приобретенные тромбофилические состояния вариабельны и характеризуются высоким или низким тромботическим риском. К тромботическим факторам низкого риска относят варикозную болезнь, иммобилизацию более 3–7 дней, оперативные вмешательства, прием некоторых лекарственных препаратов. Физиологической является умеренная гиперкоагуляция при беременности и послеродовом периоде.

Цель работы. Определить значимость минорных тромбофилических факторов в развитии венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у лиц младше 50 лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ когорты пациентов с состоявшимися ВТЭО с отсутствием тромбофилии высокого риска.

Результаты и обсуждение. Включено 15 пациентов: 4 мужчин, 11 женщин. Медиана возраста составила 37 лет (19–48). У 3-х пациенток ВТЭО ассоциировано с беременностью: тромбофлебит на ранних сроках беременности с развитием тромбоза глубоких вен (ТГВ) той же конечности в послеродовом периоде — у одной пациентки, ТГВ сразу после родоразрешения — у другой и ТГВ после вакуумной аспирации матки — у третьей. У 4-х пациентов с ВТЭО имело место варикозное расширение вен нижних конечностей, у 2-х — недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Оперативные вмешательства явились причиной ВТЭО в 2-х случаях: в первом — ортопедическая операция, сопровождавшаяся длительной иммобилизацией у пациента с исходной гипергомоцистеинемией и комбинацией минорных полиморфизмов (*F2Thr165Met* (het), *PAI-1* (hom), *MTRR* (het), *MTHFR677* (hom), *F7* (het), *F13* (het)), во втором — полостная операция по поводу аппендикулярного инфильтрата. Самым частым фактором риска стал прием комбинированных оральных контрацептивов — 6 случаев ВТЭО, в том числе 2 ТЭЛА. Сочетанный ТГВ и тромбофлебит визуализированы у самого молодого пациента 19 лет с выявленным носительством нескольких минорных полиморфизмов тромбофилии: *PAI-1* (het), *FGB* (hom), *ITGA2* (het), *MTRR* (hom), *MTHFR1298* (hom). У другой пациентки с ТГВ и тромбофлебитом обнаружены полиморфизмы *MTHFR677* (hom) и *F7* (het). ТГВ, осложненный ТЭЛА, чаще встречался у пациентов с сочетанием полиморфизмов фолатного цикла и *F7* (het). В 2-х случаях при сочетании полиморфизмов фолатного цикла с *PAI-1* (het) зарегистрированы ТГВ одновременно обеих нижних конечностей. Ретромбозы развились у двоих пациентов, и в обоих случаях была зарегистрирована *PAI-1* (hom).

Заключение. Отсутствие тромбофилий высокого риска не является гарантией защиты от развития ВТЭО у лиц молодого возраста. Наличие протромбогенных состояний, таких как прием КОК, беременность, варикозная болезнь, а также оперативные вмешательства, в комбинации с полиморфизмами тромбофилий являются факторами высокого риска развития ВТЭО.

Просвирина Н.В., Моор Ю.В.

КОМПЛЕКС МЕРОПРИЯТИЙ ПО КОНТРОЛЮ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ» В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Одной из задач ГБУЗ НСО «НКЦК» (далее Центр крови) как методического центра НСО по оказанию трансфузиологической помощи является контроль за соблюдением МО, осуществляющими клиническое использование компонентов донорской крови, регламентирующих документов и качественного оказания медицинской помощи по профилю трансфузиология.

Цель работы. Оценить эффективность комплекса контрольных мероприятий, реализованных на территории Новосибирской области.

Материалы и методы. Анализ ежемесячных отчетов медицинских организаций о клиническом использовании КДК, протоколов трансфузий в АРМ-Реципиент, ежегодных заявок на КДК.

Результаты и обсуждение. На территории НСО осуществляют клиническое использование КДК 78 МО. Комплекс мероприятий по контролю оказания трансфузиологической помощи внедрен на территории субъекта с 2016 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения НСО и включает в себя: 1. Ежегодное предоставление МО в адрес Центра крови информации о трансфузиологической активности за предшествующий год, копий локальных нормативных актов по организации трансфузиологической помощи, сведений об обучении сотрудников по программам повышения квалификации по профилю трансфузиология, оборудовании. На 31.11.2025 в МО, подведомственных МЗ НСО, сертификат специалиста трансфузиолога имеют 186 врачей, прошли обучение по программам повышения квалификации по трансфузиологии (36 часов) 1206 врачей и 1375 медицинских сестер. 2. Ежемесячное направление отчета о клиническом использовании КДК с указанием объемов, перелитых реципиентам, утилизированных по сроку годности и имеющихся в запасе. Корректировка заявок на КДК на этапе экспедиции с учетом имеющихся в МО запасов позволяет рационально использовать КДК, не создавая избыточный запас КДК. 3. Ежемесячная оценка доли переданной информации о выполненных трансфузиях в АРМ-Реципиент. Подключены к АРМ-Реципиент 78 МО, передачу информации о выполненных трансфузиях осуществляют 68 МО, 95% трансфузий передаются. 4. Анализ

протоколов трансфузий в АРМ-Реципиент с оценкой обоснованности и эффективности использования КДК. 5. Проведение ежегодных камеральных проверок 57 МО позволило обеспечить работу МО в строгом соответствии регламентирующим документам. 6. Проведение ежегодных плановых выездных проверок, за период 2016–2025 гг. проведено 54 проверки. 7. Включение в перечень качественных показателей, используемых для ежемесячной оценки деятельности руководителей МО, таких показателей, как доля посттрансфузионных реакций и осложнений гемолитического типа, доля переданной информации о выполненных трансфузиях в ЕИБД, повысило личную ответственность главных врачей за качество оказания трансфузиологической помощи.

Заключение. Комплексный подход по контролю оказания медицинской помощи по профилю трансфузиология в МО Новосибирской области показал свою эффективность:

- приведены в соответствие с регламентирующими документами локальные нормативные акты МО, обеспечение МО оборудованием и расходными материалами, квалифицированными медицинскими кадрами;
- случаев посттрансфузионных осложнений на территории Новосибирской области за последние 15 лет не зарегистрировано.

Просвирина Н.В., Моор Ю.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ РЕГИОНА В ГБУЗ НСО «НКЦК» НА ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДОНОРОВ КАК ЭЛЕМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЗДОРОВЬЯ ДОНОРОВ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Основными задачами учреждений службы крови являются обеспечение инфекционной безопасности и биологической полноценности компонентов донорской крови и отсутствие негативного влияния процедуры донации на самочувствие донора, минимизация риска причинения потенциального вреда здоровью донора. В реализации данных задач ключевая роль принадлежит тщательному отбору доноров на этапе медицинского обследования перед донацией.

Цель работы. Оценить эффективность использования Медицинской информационной системы региона при отборе доноров на этапе медицинского обследования перед донацией.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС НСО) — новая автоматическая информационная система трансфузиологии (НАИСТ). Проведен анализ отчетных форм «Сводка по принятым донорам (с отводами) отделения комплектования и освидетельствования доноров» за период с 2019 по 2024 г.

Результаты и обсуждение. В ГБУЗ НСО «НКЦК» МИС НСО используется при проведении медицинского обследования врачом-трансфузиологом в Центре крови, обработке карт доноров с выездных акций, проведении эпидемиологического расследования. По данным НАИСТ проведен анализ структуры медицинских отводов, определен % противопоказаний, установленных с использованием МИС НСО. За изучаемый период по данным НАИСТ постоянные медицинские отводы установлены в 3630 случаях, из них по данным МИС — в 2251 случае, что составляет 62%, временные медицинские отводы зарегистрированы в 18 931 случае, из них 6898 случаев — по данным МИС, что соответствует 36%. В медицинских противопоказаниях, установленных с использованием МИС НСО, выполнена градация по категории доноров (первичные или повторные). Так, из 2251 случая постоянных медицинских отводов первичные доноры составили 857 человек (38%), повторные доноры — 1394 человека (62%). Из 6896 случаев временных медицинских отводов зарегистрировано 1754 отвода у первичных доноров (25%) и 5144 отвода у повторных доноров (75%). В структуре причин медицинских отводов по данным МИС НСО для постоянных отводов гипертоническая болезнь составила 54%, хронические заболевания — 18%, бронхиальная астма — 12%, МКБ — 6%, пороки сердца — 4%, эпилепсия — 3%, онкология — 3%. В структуре причин временных медицинских отводов получены следующие данные: обострение хронических заболеваний — 30%, оперативные вмешательства, удаление зуба — 28%, ОРВИ — 26%, направление на дообследование для установки диагноза — 10%, вакцинация — 3%, прочие причины — 3%.

Заключение. Анализ деятельности при использовании в работе МИС НСО продемонстрировал высокую эффективность:

- выявление абсолютных противопоказаний к донорству крови или ее компонентов среди постоянных доноров увеличилось на 40%;
- выявление временных противопоказаний к донорству крови или ее компонентов среди постоянных доноров увеличилось на 33%.

Применение МИС НСО на этапе медицинского обследования доноров является важным элементом обеспечения инфекционной безопасности и биологической полноценности компонентов крови, а также минимизирует риски причинения вреда здоровью доноров.

Пурло Н.В., Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ADAMTS13 (rADAMTS13) У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП) — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное орфанное заболевание, вызванное мутациями гена *ADAMTS13*, приводящими к дефициту фермента ADAMTS13, регулирующего взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда (vWF). Заболевание проявляется неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), нарушением функций органов и систем ишемического генеза. Вследствие длительного гемолиза, тромботической микроангиопатии у части пациентов с вТТП развивается хроническая болезнь почек (ХБП). Профилактика и лечение обострений заболевания осуществляют трансфузиями свежезамороженной плазмы (СЗП), которые при развитии ХБП приводят к волемической перегрузке. Опцией лечения в этих условиях может быть применение рекомбинантного ADAMTS13 (rADAMTS13).

Цель работы. Оценить эффективность применения rADAMTS13 у пациентов вТТП и ХБП.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты вТТП, наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2025 г. У всех пациентов диагноз был подтвержден обнаружением тромбоцитопении, МАГА, низкой активностью в плазме ADAMTS13 (<10%). Анализировали функцию почек, проводимую терапию.

Результаты и обсуждение. Всего вТТП была диагностирована у 11 пациентов (10 женщин и 1 мужчина), из них у 2 (18%) пациентов развилась ХПБ, а у 1 из них — диализ-зависимая. У обоих отмечено длительное рецидивирующее течение вТТП (у пациентки в возрасте 34 лет длительность заболевания составила 12 лет, у пациента в возрасте 41 года — 19 лет). В связи с развитием ХБП и олигурии вместо трансфузий СЗП регулярно проводили плазмаобмены (ПО): пациенту, находящемуся на гемодиализе (ГД), — раз в неделю в объеме 1000 мл с замещением СЗП. При попытке увеличения интервалов между ПО наблюдалось обострение заболевания. С апреля 2025 г. оба пациента переведены на лечение rADAMTS13 в дозе 40 МЕ/кг внутривенно раз в 2 недели. У пациента на ГД после введения препарата отмечалось увеличение количества тромбоцитов в крови с 64×10^9/л до 115×10^9/л, активность ADAMTS13 в плазме крови повышалась с 2–3 до 18–21%, а к концу второй недели уменьшалась

до 0%. Не зарегистрировано нежелательных реакций и клинических проявлений заболевания, лабораторные показатели (ретикулоциты, ЛДГ, гаптоглобин) оставались в пределах нормы. Учитывая снижение до 0% активности ADAMTS13, была изменена частота ведения rADAMTS13 по 40 МЕ/кг внутривенно раз в неделю. Прирост количества тромбоцитов в крови составил с 95×10^9/л до 154×10^9/л, активность ADAMTS13 в плазме крови после введения препарата увеличилась с 6–9 до 19–23%. С начала лечения rADAMTS13 процедуры ПО не проводились. У 2 пациентки также прекращено лечение ПО и трансфузиями СЗП. Отмечено увеличение количества тромбоцитов с 90×10^9/л до 160×10^9/л, активности ADAMTS13 в плазме с 4–5% до 50–60% после введения; снижение креатинина в сыворотке крови с 335 до 248 мкмоль/л.

Заключение. ХБП является одним из осложнений длительного течения нелеченой вТТП. Введение rADAMTS13 может рассматриваться как «терапия выбора» у пациентов с вТТП и ХБП.

Пшеничникова О.С.[1], Познякова Ю.М.[1], Яковлева Е.В.[1], Сурин В.Л.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМЬИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V

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

Введение. Наследственный дефицит фактора свертывания крови V (FV) — редкая врожденная коагулопатия с частотой встречаемости 1:1 000 000, обусловленная нарушениями в гене *F5*, кодирующем этот фактор. Описано >150 различных патогенных вариантов, ассоциированных с дефицитом FV. Несмотря на аутосомно-рецессивное наследование, гетерозиготное носительство приводит к половинному снижению плазматической активности фактора и может проявляться клинически. Фенотип заболевания гетерогенный и слабо коррелирует с уровнем активности фактора. Обычно болезнь проявляется в виде носовых кровотечений, гематом, легкой синячковости, меноррагий, но при значительном дефиците могут возникать и более тяжелые кровотечения.

Цель работы. Описать семью, в которой у пробанда диагностирован тяжелый наследственный дефицит FV в результате сочетания патогенных вариантов, унаследованных от обоих родителей.

Материалы и методы. ДНК выделяли из периферической венозной крови фенол-хлороформным методом. Патогенные варианты выявляли методом секвенирования по Сэнгеру 25 экзонов гена *F5* (референс — NM_000130.5). Для определения патогенности ранее не описанных вариантов использовали критерии ACMG.

Результаты и обсуждение. Пробанд — женщина, 25 лет. В 3 года установлен диагноз наследственный дефицит FV на основании снижения плазматической активности FV до 0,4% (норма 70–120%). Клинический фенотип заболевания: кефалогематома при рождении, кожно-слизистый геморрагический синдром, гемартрозы, забрюшинная гематома, спонтанные гематомы мягких тканей преимущественно нижних конечностей, меноррагии. По результатам молекулярно-генетической диагностики у пробанда выявлено два ранее не описанных гетерозиготных варианта в гене *F5*. Первый вариант (c.5204-2A > G) — нарушение сайта сплайсинга в интроне 15, классифицируется как патогенный (PM2, PVS1, PP1, PP4); второй вариант — миссенс-мутация c.5330T>G (p.Leu1772Arg) в экзоне 16, классифицируется как вероятно патогенный (PM2, PP3, PP1, PM3, PP4). Для определения цис-/трансположения вариантов был проведен сегрегационный анализ у родителей и сиблинга пробанда. Вариант c.5204-2A>G пробанд получила от матери, а вариант c.5330T>G — от отца. У сиблинга варианты не обнаружены. По результатам сегрегационного анализа было установлено, что пробанд — компаунд-гетерозигота, несущая две поврежденные копии гена *F5*. У матери активность FV составляла 79,7%, у отца — 66,3%. При этом у обоих родителей анамнез по кровоточивости не отягощен, лишь у бабушки пробанда по отцовской линии отмечалась повышенная кровоточивость после травм и порезов. Таким образом, в рамках одной семьи наблюдается гетерогенность проявления наследственного дефицита FV — при отсутствии манифестации заболевания и активности фактора в субнормальном и нижнем диапазоне референсных значений у родителей — гетерозиготных носителей патогенных вариантов, у пробанда при сочетании этих вариантов развилась тяжелая форма дефицита с очень серьезными клиническими проявлениями.

Заключение. Редкие коагулопатии часто остаются недодиагностированными вследствие клинической вариабельности и низкой распространенности, что может приводить к серьезным последствиям при планировании семьи, как показано в описываемой семье.

Раджабова С.Р., Новиков В.А., Ражаева М.У.

БЛОКАДА ФАСЦИИ ПОДВЗДОШНОЙ МЫШЦЫ ПОД УЗ-КОНТРОЛЕМ С ЦЕЛЬЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ КОАГУЛОПАТИЯМИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение нейроаксиальной блокады у больных с врожденными коагулопатиями (ВК) ограничено высоким риском геморрагических и неврологических осложнений, а использование наркотических средств в послеоперационном периоде (ПП) задерживает раннее восстановление больного. В связи с этим существует необходимость в поиске эффективных и безопасных альтернатив послеоперационного обезболивания для данной категории пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность блокады фасции подвздошной мышцы (БФПМ) у пациентов с ВК в раннем ПП после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.

Материалы и методы. В исследовании участвовали две группы пациентов с ВК. Первая группа — с БФПМ (n = 34), вторая — без БФПМ (n = 22). В обеих группах больных с ВК проводилась заместительная терапия фактором свертывания крови в соответствии с клиническими рекомендациями. Всем больным проводилась общая анестезия. В первой группе перед оперативным вмешательством после вводной анестезии выполнялась БФПМ следующим образом: место пункции обрабатывалось раствором антисептика, проводилась УЗ-навигация с последующей пункцией подвздошной фасции. После аспирационной пробы вводился раствор местного анестетика объемом 40 мл. Пациенты второй группы получали дополнительную послеоперационную анальгезию с использованием трансдермальной формы фентанила (ТДФ). В обеих группах для купирования прорывной боли по требованию применялся тримеперидин. Все пациенты в ПП получали базовое двухкомпонентное обезболивание (НПВС + парацетамол). Для оценки эффективности обезболивания в раннем послеоперационном периоде использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с оценкой каждые 3 часа и определение общего потребления опиоидных анальгетиков в первые сутки после операции. Безопасность БФПМ оценивалась по отсутствию геморрагических и/или неврологических осложнений.

Результаты и обсуждение. В послеоперационном периоде в группе 1 интенсивность боли по ВАШ за первые сутки была достоверно ниже (Me 2 (2–2,5)), по сравнению с группой 2 (Me 2,5 (2–3,5)). Ни один пациент из группы 1 не нуждался в применении ТДФ в то время, как во 2-й группе его использование было стандартной практикой. Потребность в тримеперидине в группе 1 составила Me 20 (0–40) мг против Me 40 (20–40) мг в группе 2. Неврологических и геморрагических осложнений в группе 1 не наблюдалось.

Заключение. 1. БФПМ под ультразвуковым контролем является высокоэффективным и безопасным методом обезболивания в ПП у больных с ВК после ортопедических операций на крупных суставах нижних конечностей. 2. Применение БФПМ позволяет значительно снизить потребность в опиоидных анальгетиках в послеоперационном периоде.

Райс Н.В., Моор Ю.В., Просвирина Н.В.

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА У ДОНОРОВ ГБУЗ НСО «НКЦК» С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ РИСКА ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

ГБУЗ НСО «НКЦК»

Введение. Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен в мире. У 90–95% взрослого населения выявляют антитела ЦМВ. Выделяют группу пациентов с высоким риском заражения ЦМВ. Особую значимость приобретает ЦМВ-инфекция (ЦМВИ) у новорожденных, беременных женщин, реципиентов солидных органов, иммуносупрессивных пациентов. Существует риск передачи вируса при гемотрансфузиях. К дополнительным мерам снижения риска можно отнести применение методов обработки компонентов донорской крови.

Цель работы. Изучить частоту выявления маркеров ЦМВ, специфических антител классов IgM, IgG и ДНК ЦМВ в образцах крови доноров ГБУЗ НСО «НКЦК» с целью оценки риска передачи возбудителя инфекции при проведении гемокомпонентной терапии.

Материалы и методы. Исследовали 450 образцов крови доноров. Тестирование для выявления IgG и IgM проводили методом иммуноферментного анализа на автоматизированном комплексе «РеалБест-2000», используя реагенты «ЦМВ-IgM-ИФА-Бест» и «ЦМВ-IgG-ИФА-Бест», АО «Вектор-Бест». Определение ДНК ЦМВ методом молекулярно-биологического исследования» на комплексе автоматизированном «RbMag», АО «Вектор-Бест» и амплификаторе CFX 96, «BioRad», с применением реагентов «РеалБест ДНК ЦМВ», АО «Вектор-Бест».

Результаты и обсуждение. В обследовании приняли участие 450 доноров (126 первичных и 324 повторных), у которых отсутствовали клинические проявления ЦМВ. По результатам обследования доноров получены следующие данные: антитела ЦМВ-IgG выявлены у 416 доноров (92,44%), у 33 (7,34%) доноров отсутствуют антитела IgG и 1(0,22%) донор имел неопределенный результат (при этом ЦМВ-IgM и ДНК ЦМВ не определялось). IgM-ЦМВ у доноров не выявлены. При молекулярно-биологическом исследовании у 450 доноров (в 100% случаев) ДНК ЦМВ отсутствует.

Заключение. Необходимость скрининга крови донора на наличие ЦМВ спорная, учитывая, что 92,44% доноров имеют антитела к ЦМВ и у всех обследованных отсутствует ДНК ЦМВ в 100%. Также компоненты крови подвергаются дополнительным методам обработки, для удаления лейкоцитов (удаление лейкотромбослоя, лейкоредукция) используются технологии, направленные на прекращение репродукции вирусов (патогенредукция), риск передачи ЦМВ сводится к минимуму.

Рамазанова С.Ф.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

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

Введение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) относится к редким экстранодальным опухолям (около 1% среди всех неходжкинских лимфом) и отличается крайне неблагоприятным прогнозом. Возникнув в ЦНС (головной и спинной мозг, внутренние структуры глаза), даже при условии дальнейшего прогрессирования опухоль не распространяется за ее пределами. Медиана возраста пациентов составляет 60 лет. Интенсивные режимы иммунохимиотерапии несколько улучшили отдаленные результаты, однако выбор оптимальной и эффективной программы лечения остается актуальной проблемой и требует дальнейшего изучения

Цель работы. Оценить непосредственные и отдаленные результаты программной противоопухолевой терапии пациентов с первичной лимфомой ЦНС.

Материалы и методы. В основу исследования положены клинические данные 29 пациентов с ПЛЦНС, получавших лечение в отделение противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2020 по 2025 г. Медиана возраста составила 57 лет (34–71), примерно треть пациентов (35%) были >60 лет, соотношение женщин (n = 23; 49%) и мужчин (n = 24; 51%) практически равное. Заболевание у всех 29 пациентов проявлялось паренхиматозным поражением ЦНС и после иммуноморфологического исследования биоптата опухоли была диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома: non-GCB — у 20 (69%), GCB — у 1 (3%), неклассифицируемый вариант — у 8 (28%) пациентов. При оценке общего соматического статуса ECOG >2 определен у 18 (62%), повышение уровня ЛДГ — у 9 (31%), симптомы интоксикации не отмечены ни в одном случае. В качестве индукционного режима высокие дозы метотрексата (3–3,5 г/м^2) в составе различных комбинаций (ритуксимаб + винкристин + темодал или леналидомид) применялся у 26 из 29 (90%) больных. Консолидация достигнутого эффекта выполнена 14 пациентам, из них 8 получили высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), 6 — курс дистанционной лучевой терапии (ЛТ) на весь объем головного мозга.

Результаты и обсуждение. После завершения лекарственного этапа полный ответ был достигнут у 13 (45%) из 29 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой группе составила 17 месяцев против 2 месяцев в случае недостижения полной ремиссии (p < 0,001) на первом этапе лечения, медиана общей выживаемости (ОВ) — 35 месяцев и 5 месяцев соответственно (p = 0,001). За время наблюдения рецидивы или прогрессирование заболевания отмечены у 19 (66%) больных. В сроки от 2 до 35 месяцев умерли 13 (45%) пациентов. Показатели 2-летней ВБП в случае выполнения консолидации составили 55,1% по сравнению с 9,7% у пациентов, которым консолидация не проводилась (p = 0,03), 2-летняя ОВ — 79,5 и 30,5% соответственно (p = 0,05).

Заключение. Прогноз при ПЛЦНС в целом следует признать неблагоприятным. Достижение полной ремиссии после индукционного этапа с включением высоких доз метотрексата с дальнейшей консолидацией достигнутого эффекта ассоциируется с улучшением показателей долгосрочной выживаемости.

Рахманова Ж.З., Кожокарь П.В., Захаров Е.Е., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С.

ПРЕДИКТОРЫ ВЕНООККЛЮЗИОННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИММУНОКОНЪЮГАТАМИ

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

Введение. Веноокклюзионная болезнь печени (ВОБ) продолжает оставаться грозным ранним осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), ассоциированным со значительной летальностью. Повышенный риск развития ВОБ отмечается у пациентов, получавших до трансплантации таргетные препараты, в особенности антитела-иммуноконъюгаты.

Цель работы. Выявление клинических и терапевтических факторов, повышающих риски возникновения ВОБ у детей после алло-ТГСК, на фоне предшествующей терапии иммуноконъюгатами.

Материалы и методы. В исследование включены 57 детей с острыми лейкозами (медиана возраста 11 лет, диапазон 1–18 лет), которым в период с 2017 по 2025 год была выполнена алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ

им. Р.М. Горбачевой после терапии иммуноконъюгатами. Среди них 13 пациентов с ОМЛ получали гемтузумаб озогамицин (медиана числа введений 3, диапазон 1–3), 44 пациента с ОЛЛ — инотузумаб озогамицин (медиана числа введений 3, диапазон 1–6). В группу «salvage» (n = 41, 72%) были включены пациенты, которым трансплантация проводилась вне 1–2 клинико-гематологических ремиссий, а также в тяжелом соматическом статусе. Детали, касающиеся характеристик трансплантационных режимов, представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. В общей когорте у 16 из 57 пациентов (28%) была диагностирована ВОБ. Медианное время до клинической манифестации составило 13,5 дня после алло-ТГСК (диапазон 4–76 дней). По тяжести течения ВОБ распределялась следующим образом: у 8 пациентов (50%) — средняя степень, у 4 (25%) — тяжелая и у 4 (25%) — крайне тяжелая. Летальность в течение первых 100 дней после трансплантации у детей с ВОБ достигала 37,5%, в то время как среди пациентов без данного осложнения летальных исходов зарегистрировано не было (p < 0,001). У пациентов, получивших алло-ТГСК, отнесенных к группе «salvage», кумулятивная частота ВОБ была существенно выше, чем у пациентов в ремиссии (36,5% vs 6,2%; p = 0,03). Применение бусульфана в РК ассоциировалось с увеличением кумулятивной частоты ВОБ (60% vs 21,2%; p = 0,018). Включение ингибиторов кальциневрина в схему профилактики реакции РТПХ сопровождалось повышением кумулятивной частоты ВОБ (47,8% vs 14,7%; p = 0,006). Кумулятивная частота ВОБ после МАК составила 42,8% против 23% после РИК (p = 0,2). Отдельно проанализированы пациенты с ОЛЛ, кумулятивная частота ВОБ была значимо выше у пациентов получавших МАК против РИК (62,5% vs 22,2%, p = 0,02).

Заключение. У детей с острыми лейкозами, получавших иммуноконъюгаты до алло-ТГСК, частота развития ВОБ составила 28% и сопровождалась значительной трансплантационной летальностью. Полученные данные подчеркивают необходимость внедрения целенаправленных профилактических мер у данной категории пациентов. Повышенный риск ВОБ ассоциирован с проведением алло-ТГСК у пациентов, отнесенных к группе «salvage», применением бусульфана в режиме кондиционирования, ингибиторов кальциневрина для профилактики РТПХ. Использование МАК перед алло-ТГСК связано с повышенными рисками ВОБ у пациентов с ОЛЛ. Для валидации выявленных ассоциаций и разработки эффективных подходов к снижению риска ВОБ требуются дополнительные проспективные исследования.

Таблица. Характеристики алло-ТГСК

Характеристика	n (%)
Режим кондиционирования (РК)	
Миелоаблативный	13 (22,8%)
-с применением бусульфана 10–14 мг/кг	8 (14%)
-с применением тотального облучения тела	1 (1,8%)
-с применением треосульфана 42 мг/м^2	4 (7%)
Со сниженной интенсивностью	44 (77,2%)
- с применением мелфалана 140 мг/м^2	39 (68,4%)
- с применением бусульфана 8 мг/кг	2 (3,5%)
- с применением треосульфана 36 мг/м^2	1 (1,8%)
- другие	2 (3,5%)
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)	
На основе циклофосфамида	55 (96,5%)
С использованием кальциневриновых ингибиторов (такролимус)	23 (40,4%)
Другие	2 (3,5%)
Тип донора	
Полностью совместимый родственный	1 (1,8%)
Неродственный	3 (5,2%)
Гаплоидентичный	53 (93%)
Источник трансплантата	
Костный мозг	46 (80,7%)
Стволовые клетки периферической крови	11 (19,3%)
Порядковый номер алло-ТГСК	
Первая алло-ТГСК	44 (77,2%)
Вторая и последующие алло-ТГСК	13 (22,8%)
Статус заболевания	
Острый лимфобластный лейкоз	44 (77,19%)
Ремиссия 1, МОБ-	2 (3,51%)
Ремиссия 2, МОБ-	9 (15,8%)
Ремиссия 2, МОБ+	5 (8,77%)
Ремиссия 3, МОБ-	5 (8,77%)
Ремиссия 3, МОБ+	1 (1,75%)
Более 3 ремиссий	12 (21,05%)
Ремиссия 1, МОБ+	1 (1,75%)
Ремиссия 2, МОБ-	1 (1,75%)
Вне ремиссии	11 (19,3%)

Рекстынь А.В.[1], Королева Д.А.[1,2], Щецова О.О.[1], Леденев Н.С.[1], Кхир-Бек А.М.[1], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1], Обухова Т.Н.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ КОМОРБИДНОГО БОЛЬНОГО В-ХЛЛ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПО ПРОГРАММЕ RB В КОМБИНАЦИИ С ИБРУТИНИБОМ И ВЕНЕТОКЛАКСОМ В РЕЖИМЕ ФИКСИРОВАННОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ

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

Введение. Средний возраст больных В-ХЛЛ составляет около 70 лет, в связи с чем для них выбор тактики терапии зависит не только от наличия биологических признаков опухоли, но и от тяжести сопутствующей патологии. В настоящее время для пожилых больных В-ХЛЛ в качестве первой линии применяются 3 подхода: ХТ (RB), таргетная терапия в непрерывном или фиксированном режимах, каждый из которых обладает рядом преимуществ и недостатков. Для молодых больных уже появляются первые результаты комбинированной химио- и таргетной стратегии лечения (FCR + I), в то время как для пожилых таких данных нет.

Цель работы. Представить первый опыт лечения коморбидного больного В-ХЛЛ с ФНП по программе RB в комбинации с ибрутинибом и венетоклаксом в режиме фиксированной продолжительности.

Материалы и методы. Больной С., 57 лет, с длительным анамнезом заболевания, прогрессирующим увеличением размеров всех групп лимфатических узлов, развитием В-симптомов, анасарки, анемии и тромбоцитопении и нарастанием лейкоцитоза, ECOG = 4. Индекс коморбидности по шкале CIRS = 12 баллов. В июле 2025 года в общем анализе крови был выявлен гиперлейкоцитоз ((589×10)^9/л), анемия (86 г/л), тромбоцитопения (47×10^9/л). По данным ИФТ клеток крови была выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов с иммунофенотипом, характерным для В-ХЛЛ. Таким образом, был верифицирован диагноз В-ХЛЛ, IV стадия по Rai, стадия С по Binet. При дообследовании были выявлены ФНП: делеция 11q22/ATM, немутированный вариант генов *IGVH*. Мутация в гене *TP53* выявлена не была.

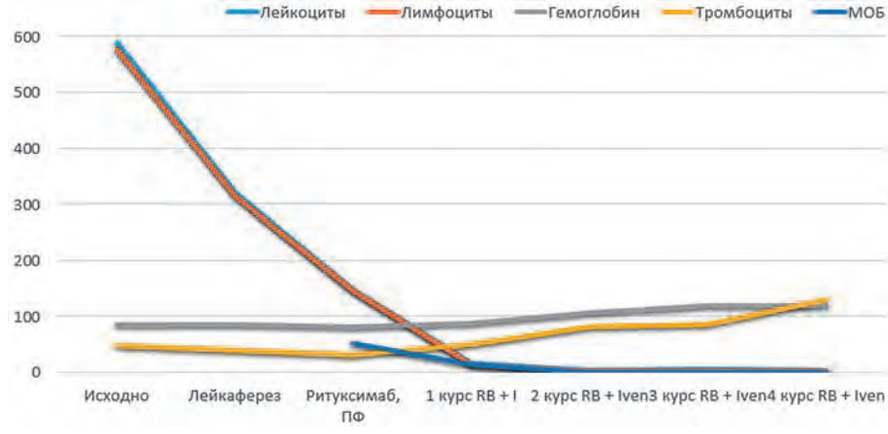


Рис. Динамика лабораторных данных и оценка МОБ

Результаты и обсуждение. В связи с наличием гиперлейкоцитоза больному было проведено 3 сеанса лейкоцитафереза и предфаза по схеме циклофосфан + дексаметазон, что позволило снизить количество лейкоцитов до 320×10^9/л. Первый курс был проведен по схеме RB с ибрутинибом в дозе 420 мг/сутки в течение 10 дней. После 1-го курса количество лейкоцитов составило 15 $\times10^9$/л, МОБ — 13%. Со 2-го по 4-й курс к схеме RB с ибрутинибом был добавлен венетоклакс в дозе 200 мг/сутки в течение 10 дней. После 2-го и 4-го циклов терапии МОБ составила 0,0031 и 0%. Динамика лабораторных данных и оценка МОБ представлена на рисунке.

Заключение. Собственный первый опыт применения стандартной схемы ХТ по программе RB в комбинации с ибрутинибом и венетоклаксом продемонстрировал возможность достижения быстрого клиренса опухоли у коморбидного больного В-ХЛЛ с наличием ФНП. Несмотря на тяжелый соматический статус (ECOG 4), токсичность и переносимость терапии была приемлемой. Режим фиксированной продолжительности приема таргетных препаратов, с одной стороны, вероятно, позволит преодолеть негативное значение выявленных прогностически неблагоприятных факторов, а с другой стороны — обеспечит снижение финансовой нагрузки и возможность повторного их использования при развитии рецидива заболевания. Планируется оценка реконституции Т-клеточного звена для определения возможности применения консолидирующей CAR-Т-клеточной терапии.

Рожков Е.В., Кожемяко О.В., Лахова Е.А., Могильникова С.Г., Карасева И.А.

КОМПЛЕКСНОЕ ВНЕДРЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА РАЗДЕЛЯЕМЫХ ПУЛОВ ТРОМБОЦИТОВ С ПОВЫШЕННЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови»

Введение. Современные технологии открывают новые возможности улучшения качества компонентов крови. Автоматизированная переработка крови (АПК) дает возможность производства высококачественного концентрата тромбоцитов пулированного (КТП). Благодаря индексу выхода тромбоцитов (ИВТ), который рассчитывается автоматически аппаратом Reveos в каждой промежуточной дозе тромбоцитов (ПДТ) в процессе переработки донорской крови, создаются условия для возможности прогнозирования количества клеток в готовом КТП. Сочетание АПК с технологией инактивации патогенов (ИП) амотосален + ультрафиолетовый свет создает условия для возможности инфекционно-безопасного разделения готового КТП на две полноценные единицы. Тем самым достигается беспрецедентная гибкость в обеспечении лечебной сети безопасными тромбоцитами.

Цель работы. Интегрировать две современные технологии службы крови для организации работы на новом производственном, клиническом и экономическом уровне.

Материалы и методы. Оценены 157 КТП из 5 ПДТ, произведенных в 2024–2025 гг., и 55 КТП из 6 ПДТ, произведенных в 2025 г. с помощью АПК по технологии Reveos (TerumoBCT) по количеству клеток в готовом продукте и объему КТП. Все пулы были ресуспендированы в добавочном растворе Тромбосол. КТП из 5 ПДТ инактивировались в системах Mirasol (TerumoBCT) и Интерсепт (Cerus corporation). КТП из 6 ПДТ инактивировались в системе Интерсепт с использованием комплекта для ИП, позволяющем разделять готовый продукт на две единицы. Оценена возможность увеличения производства КТП за счет комбинирования современных технологий переработки донорской крови, пулирования и ИП.

Результаты и обсуждение. КТП из 5 ПДТ содержали $(3{,}6 \pm 0{,}1)\times10^{11}$ клеток в объеме 359,6 ± 2,1 мл, тогда как КТП из 6 ПДТ содержали $(4{,}4 \pm 0{,}1)\times10^{11}$ в объеме 409,1 ± 4,7 мл. Из 55 КТП лишь 9 имели в своем составе количество клеток менее $4{,}0\times10^{11}$. Таким образом, в 83% случаев производства КТП существует возможность разделения на две полноценные единицы КТП инактивированного с содержанием клеток не менее $2{,}0\times10^{11}$. Это достигается с помощью ИВТ, определяемого в результате АПК для всех ПДТ, дальнейшего формирования пулов тромбоцитов с известным количеством клеток и последующим разделением их после ИП. Такой подход значительно увеличивает количество произведенных КТП.

Заключение. На базе интеграции технологий АПК (Reveos) и ИП (Intercept) был модифицирован стандартный процесс производства КТП с использованием 6 ПДТ. Краеугольным камнем методики является разделение одного большого пула на две готовые к применению единицы. Эта уникальная возможность кардинально меняет логистику обеспечения тромбоцитами:

- мы удваиваем выход конечных единиц без увеличения количества доноров и производственных циклов;
- обеспечивается максимальная инфекционная и иммунологическая безопасность КТП;
- пролонгированный срок хранения и оперативная доступность большого количества КТП создают реципиенто-ориентированное производство и надежный запас тромбоцитов в учреждении службы крови.

Итог нашей работы — качественно новая производственная цепь, достигнутая интеграцией современных технологий и знаменующая собой значительные экономические и клинические выгоды.

Рожков Е.В., Кожемяко О.В., Лахова Е.А., Могильникова С.Г., Карасева И.А., Рожкова Н.С., Кривых Н.Н., Попова Н.С.

ВЛИЯНИЕ РЕСУСПЕНДИРУЮЩЕЙ СРЕДЫ И ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ НА КОНЦЕНТРАТ ТРОМБОЦИТОВ

КГБУЗ «КСПК» Хабаровск

Введение. Улучшение технологий заготовки тромбоцитов и внедрение новых идей — это необходимость для спасения жизней. Технологии инактивации патогенов (ИП) позволяют управлять рисками, сглаживать недостатки методов заготовки тромбоцитов и обеспечить превентивную безопасность концентрата тромбоцитов (КТ).

Цель работы. Оценить зависимость изменения количества клеток и уровня pH в инактивированных КТ, ресуспендированных различными средами.

Материалы и методы. В 2023 г. исследован концентрат тромбоцитов, ресуспендированный в донорской плазме (КТП), подвергнутый ИП в системе Intercept (Cerus corp.) и Mirasol (TerumoBCT) на предмет изменения количества клеток и уровня pH. Количество клеток измерили в 60 образцах, уровень pH в 84 образцах. Исследования проводили до ИП и 1, 3, 5-е сутки после ИП. Результаты разделены на 2 группы в зависимости системы ИП. В 2024 г. исследован концентрат тромбоцитов, ресуспендированный в добавочном растворе SSP+ (Macopharma) (КТДР). Количество клеток, уровень pH измерили в 60 образцах. Результаты разделены на 3 группы: две группы соответственно системам ИП и одна группа, где ИП не выполнялась. Исследования проводили до ИП и 1, 3, 5, 7-е сутки после ИП.

Результаты и обсуждение. Выявлена зависимость снижения количества клеток и динамики уровня pH в процессе хранения от ресуспендирующей среды КТ и системы, используемой для ИП. Предельным сроком хранения является 5 суток для КТП и возможным для КТДР. В связи с чем, оценены КТ до 5 суток хранения включительно. Во всех группах сравнения на 1-е сутки значительных изменений не отмечено. В КТП после ИП (Intercept) на 3-и и 5-е сутки снижение количества клеток составило 5,9 и 6,8%, уровня pH на 2,2 и 6,3% соответственно. Для КТДР после ИП (Intercept) на 3-и и 5-е сутки снижение клеток составило 4 и 7,2%, уровня pH — на 0,9 и 1,5% соответственно. В КТП после ИП (Mirasol) на 3-и и 5-е сутки снижение количества клеток составило 4,5 и 18,2%, уровня pH — на 4,0 и 12,4% соответственно. Для КТДР после ИП (Mirasol) на 3-и и 5-е сутки снижение клеток составило 7,1 и 49,6%, уровня pH — 1,5 и 3,0%.

Заключение. КТП и КТДР после ИП в системе Intercept не несет в себе значимого снижения качества по критериям количества клеток и уровня pH до 5 суток хранения. ИП КТ в системе Mirasol несет в себе риски при трансфузии КТП и КТДР после 3 суток хранения в связи с выраженным снижением количества клеток и уровня pH. Отмечено, что в КТДР с ИП (Mirasol) количество клеток снижается в большей степени по сравнению с КТП с ИП (Mirasol).

Обе системы для ИП могут быть полезны в производственной трансфузиологии:

• при экстренной заявке лечебных учреждений (ЛУ) ИП в системе Mirasol может быть полезна ввиду возможности выдачи КТ сразу после ИП. Тем не менее следует помнить о биологической ценности таких тромбоцитов, нарушающейся уже после 3 суток хранения;

• в большинстве случаев, выдача тромбоцитов в ЛУ происходит по принципу «first in/first out», при плановом характере трансфузии и формировании неснижаемого запаса КТ, следует использовать ИП в системе Intercept ввиду большей сохранности клеток и устойчивому уровню pH на протяжении срока хранения;

Данная стратегия позволяет добиться эффективного использования инактивированного КТ в ЛПУ.

Романюк Е.В.[1], Кашлакова А.И.[1], Никифорова К.А.[1], Балаева Н.И.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Суримова В.А.[1], Лукьянова И.А.[1], Гальцева И.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ИЗ ГРУППЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

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

Введение. При использовании конвенциональной противоопухолевой терапии у 10–40% больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) констатируют рефрактерное течение заболевания. В качестве новой опции рассматривается терапия Т-лимфоцитами со встроенным химерным антигенным рецептором (CAR-T). Однако разработка CAR-T-клеток при миелоидных злокачественных новообразованиях остается сложной задачей. Основная проблема связана с тем, что опухолевые клетки имеют общие поверхностные маркеры со здоровыми гемопоэтическими клетками.

Цель работы. Изучить особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза в дебюте заболевания и после индукционной терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 13 больных ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза. Клинические и анамнестические данные приведены в таблице. Всем пациентам исследовали субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в периферической крови (ПК) в дебюте заболевания (n = 13) и после индукционного лечения (n = 9). С помощью проточной цитометрии на Т-клетках оценили экспрессию антигенов: CD25, CD27, CD39, CD160, CXCR3, HLA-DR, CD95, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD197, CD28, CCR4, CCR6, CCR10, CXCR5, CD127, CD56, TIGIT, CD279, CD226.

Результаты и обсуждение. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в ПК у больных ОМЛ имел разнонаправленную динамику. Было выявлено, что абсолютное число Т-хелперов 1-го типа снижалось у всех больных после индукционного лечения (p_1 = 0,01), а доля TIGIT$^+$ Т-регуляторных клеток (Treg) повышалась (p_2 = 0,04) (рис. 1). При однофакторном анализе субпопуляций Т-лимфоцитов было выявлено, что абсолютное количество Treg, TIGIT$^+$ Treg, PD1$^+$ Treg и CD4$^+$TIGIT$^+$ было достоверно выше у больных, которые не достигли ремиссии заболевания после индукционного лечения (p < 0,05) (рис. 2).

Таблица. Клинические и анамнестические данные больных, включенных в исследование

Показатель	Значение в группе
Медиана возраста, лет	46 (25-66)
М:Ж	2,25:1
СЦИ, n (%)	
• Комплексный кариотип	6 (46,2)
• Моносомный кариотип	5 (38,5)
Ассоциация с предшествующей терапией по поводу другого ЗНО, n (%)	4 (30,8)
Проводимое лечение, n (%)	
• «7+3»	2 (15,4)
• венетоклакс-содержащие курсы	11 (84,6)
Статус заболевания, n (%)	
• Ремиссия	8 (61,5)
• Рефрактерное течение	2 (15,4)
• Рецидив	1 (7,7)
• Смерть в индукции	1 (7,7)
• На этапе лечения	1 (7,7)

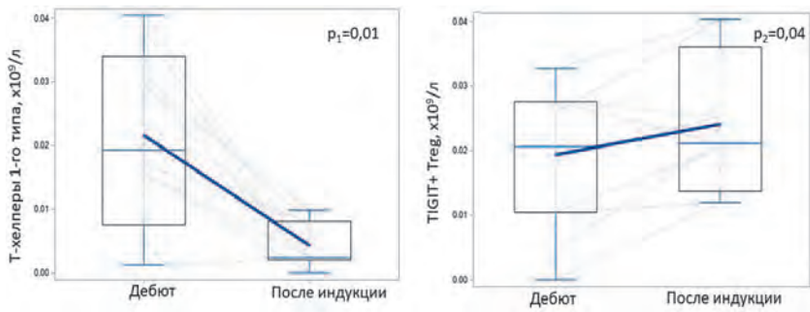


Рис. Распределение Th 1-го типа и TIGIT+ Treg у больных ОМЛ

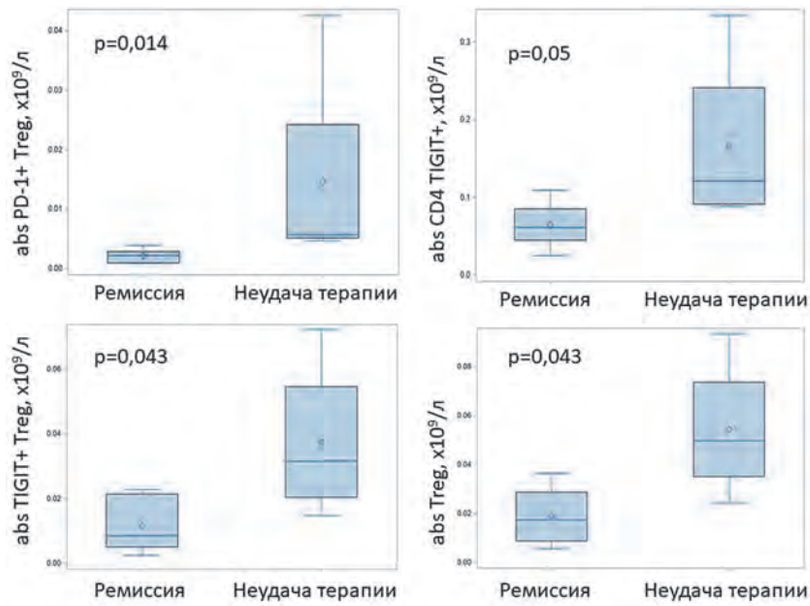


Рис. 2. Распределение Treg и Exh в зависимости от статуса заболевания

Заключение. Данное исследование показывает особенности ландшафта субпопуляций Т-клеток у больных ОМЛ в дебюте и после индукционного лечения. Выявленные изменения могут иметь прогностическое значение для изучения механизмов иммунной защиты и адаптации CAR-T терапии в программы лечения.

Росин В.А., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А., Жижина О.Г., Самарина С.В.

ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ PAKT1- И EZH2-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) — злокачественное заболевание лимфатической системы. Стандартный подход к лечению в 30% случаев является неэффективным, регистрируются ранние рецидивы и/или рефрактерное течение неоплазии. Крайне важна адекватная первичная диагностика ДВКЛ, основанная на новых прогностических критериях, для более точного определения пациентов группу высокого риска. Протеинкиназа pAKT1 — один из компонентов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, участвует в регуляции пролиферации, роста и выживания клеток. Каскад конститутивно активирован в 25–50% случаев ДВКЛ. Нарушение регуляции передачи сигналов AKT1 путем нокдауна его естественного ингибитора PTEN приводит к фосфорилированию метилтрансферазы EZH2. Последняя является эпигенетическим ферментом, контролирующим экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке клеток и апоптозе. Установлено, что EZH2 патологически активирована в 22% случаев ДВКЛ. В части работ выявлена ассоциация избыточного накопления в опухоли каждого из указанных белков в отдельности с неблагоприятным исходом неоплазии. Сочетанная связь содержания pAKT1/EZH2-экспрессирующих опухолевых клеток с прогнозом течения заболевания не изучена.

Цель работы. Оценка прогноза течения ДВКЛ в зависимости от количества pAKT1- и EZH2-экспрессирующих опухолевых клеток в биоптатах пациентов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили биоптаты опухолевой ткани от 81 пациента (медиана возраста — 61 год) с впервые установленным диагнозом ДВКЛ. Все больные получали химиотерапию по протоколу R-CHOP. Период наблюдения составил 62 месяца. Подсчет относительного количества pAKT1- и EZH2-позитивных опухолевых клеток в биопсийном материале проводили с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов. Пороговое значение содержания опухолевых клеток вычисляли с применением ROC-анализа: для pAKT1 оно составило 70%, для EZH2 — 61%. Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) определяли по методу Каплана — Мейера (log-rank test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У больных с над- и подпороговым содержанием в гистологическом материале pAKT1-позитивных опухолевых клеток показатели ОВ и БПВ достоверно отличались. Они составили 40,6 и 41,6% против 79,6 и 63,3% соответственно ($p < 0,05$). В группе обследуемых с надпороговым количеством EZH2-экспрессирующих клеток также зарегистрированы более низкие показатели ОВ и БПВ (41,7 и 36,1% соответственно), чем у больных с подпороговым их количеством (82,2% и 68,9% соответственно), $p < 0,05$. При этом значительно более низкие показатели ОВ (6,3%) и БПВ (16,3%) выявлены в группе пациентов с одновременным сочетанием надпороговых уровней pAKT1- и EZH2-позитивных опухолевых клеток. Медианы ОВ и БПВ при этом составили 7 и 12 месяцев соответственно.

Заключение. Количество pAKT1- и EZH2-экспрессирующих опухолевых клеток (≥70 и ≥61% соответственно) связано с неблагоприятным прогнозом течения ДВКЛ. Одновременное сочетание их надпороговых уровней в биопсийном материале ассоциировано с наиболее низкими показателями ОВ и БПВ при лечении по протоколу R-CHOP.

Рыков М.Ю.[1], Комаров А.С.[2], Долгополов И.С.[3]

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО E-КАДГЕРИНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

[1]ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; [2]Тверской областной клинический онкологический диспансер; [3]АО Клинический госпиталь «Нейровита»

Введение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных при ее естественном течении. Пятилетняя выживаемость составляет в среднем 38%, а медиана выживаемости пациентов, не получивших терапию, не превышает 1 года.

Цель работы. Изучить связь выживаемости и уровня сывороточного E-кадгерина на различных этапах лечения.

Материалы и методы. В исследование, которое проведено на базе ГБУЗ ТО «Тверской областной онкологический диспансер» с 03.2021 по 10.2024, включено 53 пациента (мужчин — 30, женщин — 23) в возрасте от 26,4 до 83,1 года (средний возраст 61,2 года) с ДВКЛ. Исследование уровня E-кадгерина в сыворотке плазмы крови осуществлялось на момент установления диагноза, после 3-х и после 6 курсов химиотерапии (ХТ).

Результаты и обсуждение. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в общей группе ($n = 53$) составила 50,3 ± 8%, средний период наблюдения 43,9 ± 5,2 месяца (95% ДИ 33,7–54,1). Среднее значение E-кадгерина на момент начала лечения 3,7 ± 0,4 нг/мл (95% ДИ 2,9–4,5). Среднее время рецидива от постановки диагноза, составило 9,8 ± 1,0 мес. (95% ДИ 7,8–11,9 мес.). Общая выживаемость 60,3%, средний период наблюдения 38,2 ± 4,2% (95% ДИ 30–46). Бессобытийная выживаемость — 57%, средний период наблюдения 29,2 ± 4 мес. (95% ДИ 21–37). БРВ достоверно выше в группе со снижением E-кадгерина от «лабораторной нормы» (менее 1,0 нг/мл) после 6 курсов ХТ ($p = 0,045$). Также изучена БРВ в зависимости от среднего уровня E-кадгерина после 6 курсов ХТ в группе без рецидива. При среднем значении E-кадгерина ≤1,51 против >1,51 нг/мл БРВ составила 78,3% против 31,8% соответственно, $p = 0,034$. Это указывает на возможность ориентироваться на этот уровень при оценке риска рецидива, но требует дальнейших наблюдений и расширения групп.

Заключение. E-кадгерин — перспективный маркер болезни, измерение его в процессе лечения позволяет прогнозировать риск прогрессирования заболевания еще на 1-й линии терапии. При расширении групп наблюдения возможно установление более точной «лабораторной нормы», возможность влияния на данный параметр, поиск новых лекарственных стратегий.

Савельева Н.А.

ЖЕНСКАЯ ФЕРТИЛЬНОСТЬ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ: МИФ О ЗАЩИТЕ АГОНИСТАМИ ГнРГ И ДОКАЗАННЫЕ СТРАТЕГИИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

АО «МД Проект 2000»

Введение. В связи с постоянным совершенствованием методов лечения онкологических заболеваний и увеличением показателей выживаемости в современной онкологии все большее значение приобретает не только достижение ремиссии, но и обеспечение высокого качества жизни пациентов после завершения терапии. Одним из ключевых направлений становится профилактика долгосрочных побочных эффектов химиотерапии, в частности утраты репродуктивной функции у женщин. Сохранение фертильности у пациенток репродуктивного

возраста является важной составляющей концепции «жизни после рака». Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) остается частым осложнением противоопухолевого лечения, особенно при применении алкилирующих агентов и препаратов платины, оказывающих прямое цитотоксическое воздействие на фолликулярный аппарат. Потеря овариального резерва приводит не только к бесплодию, но и к развитию ранней менопаузы с ее метаболическими и сердечно-сосудистыми последствиями. Несмотря на широкое использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), доказательная база не подтверждает их эффективность в предотвращении утраты фертильности. В этих условиях ключевое значение приобретает своевременное применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по криоконсервации биоматериала — как единственного метода, достоверно сохраняющего репродуктивный потенциал у онкопациенток.

Цель работы. Проанализировать современную литературу по влиянию ксенобиотиков, применяемых в схемах химиотерапии, на овариальный резерв и оценить доказательную базу существующих методов сохранения фертильности

Материалы и методы. Проведен систематический анализ публикаций в базах данных PubMed, Cochrane Library, Scopus за период 2000–2025 гг. Критериями включения являлись оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, оценивающие влияние цитостатиков на овариальный резерв, а также клиническую эффективность аГнРГ и криоконсервационных технологий.

Результаты и обсуждение. Ксенобиотики, применяемые в схемах химиотерапии, обладают выраженным гонадотоксическим эффектом, вызывая повреждение ДНК, апоптоз клеток гранулезы и гибель примордиальных фолликулов. Наиболее выраженное снижение овариального резерва наблюдается при применении алкилирующих агентов и препаратов платины: риск ПНЯ достигает 60% (Meirow D. et al., Hum Reprod Update, 2023). Использование аГнРГ не предотвращает гибель фолликулов и не увеличивает частоту последующих беременностей. По данным метаанализа (Lambertini M. et al., J Clin Oncol, 2022), их применение следует рассматривать как метод временной овариальной супрессии, а не сохранения фертильности. Единственным доказанным и эффективным способом защиты овариального резерва остаются методы криоконсервации — витрификация ооцитов и эмбрионов до начала гонадотоксичной терапии. Современные протоколы обеспечивают выживаемость ооцитов более 90% (Cakmak H. et al., Engl J Med, 2022).

Заключение. Гонадотоксичность химиотерапии — одна из ключевых нерешенных проблем онкофертильности. Своевременное консультирование специалистами репродуктивной медицины до начала онкотерапии должно быть стандартом мультидисциплинарного подхода.

Садреева А.А.[1], Белкина Д.С.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Мангасарова Я.К.[1,2]

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К CAR-T-ТЕРАПИИ

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

Введение. Рецидив/рефрактерность (Р/Р) диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДБККЛ) к первой линии терапии ассоциированы с крайним неблагоприятным прогнозом. Внедрение CAR-T терапии позволило улучшить исходы у части пациентов, однако стойкие ремиссии достигаются только в 30–40% случаев. Р/Р ДБККЛ после CAR-T-терапии ассоциирована с еще более худшим прогнозом с медианой общей выживаемости 5–8 месяцев, а стандартизированных подходов к лечению таких пациентов нет.

Цель работы. Описать клинический случай пациентки с рефрактерной ДБККЛ, не ответившей на терапию по программе R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом и анти-CD19 CAR-T-терапию.

Материалы и методы. Пациентка Л., 38 лет, в апреле 2025 г. впервые установлен диагноз ДБККЛ (non-GCB) с поражением верхней челюсти слева и дуги Th4 позвонка, мутация в гене *TP53*, высокий/промежуточный риск по IPI. Проведен один курс по протоколу R-CHOP и два курса по протоколу R-mNHL-BFM-90 (блок В, блок А) с добавлением леналидомида. На контрольной ПЭТ/КТ через месяц после завершения блока А зафиксировано увеличение размеров и метаболической активности образования верхней челюсти, констатирована резистентность к иммунохимиотерапии. Проведена стандартная лимфодеплеция флударабин + циклофосфамид с последующей инфузией анти-CD19 CAR-T-клеток. На +7 день от введения клеточного продукта отмечен выраженный рост опухолевой массы в области верхней челюсти (рис. 1). Для исключения псевдопрогрессии выполнена биопсия: морфологическая картина соответствовала ДБККЛ без признаков Т-клеточной инфильтрации, CAR-T-клетки при иммунофенотипическом исследовании не обнаруживались, что подтверждало истинную прогрессию заболевания.

Результаты и обсуждение. Инициирована терапия глофитамаб + Pola-R-ICE + ибрутиниб (дозы глофитамаба: 2,5 мг при первом введении, 10 мг при втором, 20 мг при последующих). После двух курсов достигнута ремиссия, по данным ПЭТ/КТ полный регресс метаболически активной ткани. Пациентке выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с целью консолидации ремиссии.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует, что использование современных иммунных и таргетных препаратов, в том числе биспецифических антител, может обеспечить быстрый и глубокий ответ даже при первично-резистентном течении ДБККЛ и рефрактерности к CAR-T-терапии, что подчеркивает перспективность применения таких комбинаций.

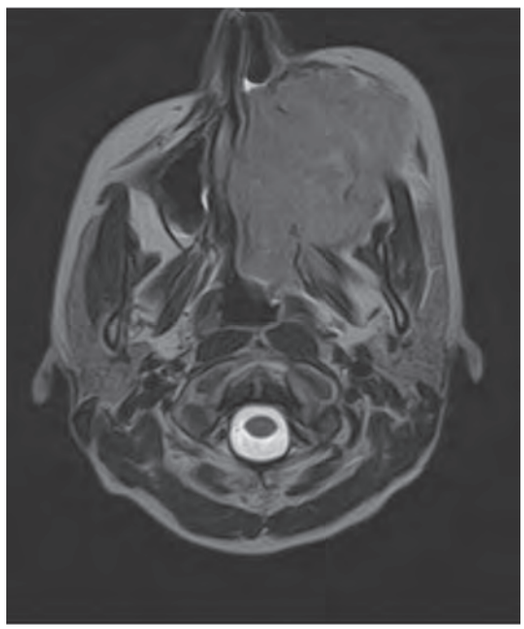


Рис. 1. МРТ на +7 день после CAR-T-терапии

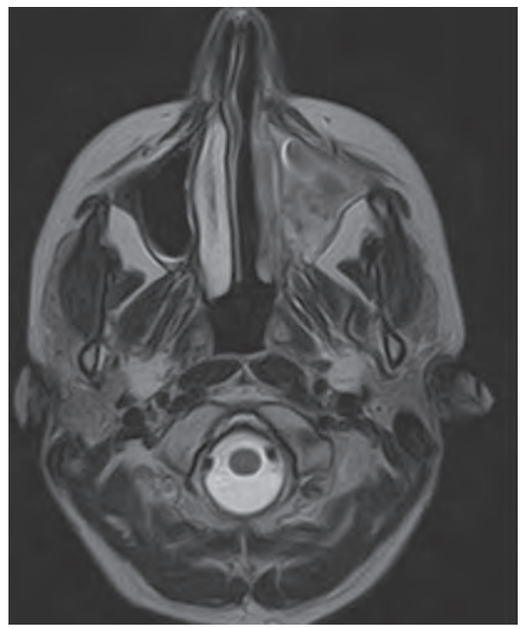


Рис. 2. МРТ после терапии глофитамаб + Pola + R-ICE с ибрутинибом. Полная ремиссия

Санникова С.С., Савинова М.Т.

ОДНОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНО-РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА НИЗКОИНТЕНСИВНЫМИ РЕЖИМАМИ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА BCL2

ГАУЗ «ГКБ № 16»

Введение. Венетоклакс с азацитидином считается новым подходом лечения пациентов, которым противопоказано проведение интенсивной химиотерапии, этот режим стал использоваться и в отношении РР ОМЛ. По сравнению с монотерапией азацитидином добавление венетоклакса улучшило показатели полной ремиссии (66,4% против 28,3%) и медиану общей выживаемости (14,7 против 9,6 месяца) у пациентов, которым противопоказано проведение интенсивной химиотерапии. Учитывая данные публикаций, проанализировали собственные данные

Цель работы. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости комбинированной терапии венетоклакс/азацитидин или МДЦ у пациентов с РР ОМЛ. Определить место низкоинтенсивной схемы в схеме лечения пациентов, возможность использования в случае рецидива после аллогенной трансплантации.

Материалы и методы. Терапию венетоклаксом и азацитидином или МДЦ начинали одновременно. В наблюдение включено 20 человек с Р/Р ОМЛ, из них 4 человека рецидив после алло-ТГСК. М — 10, Ж — 10. Медиана возраста 57 лет. Длительность наблюдения 25 мес., при этом 10 человек наблюдаются более 6 мес.

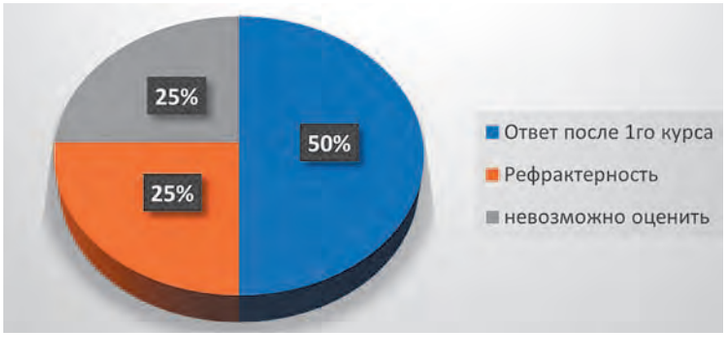


Рис. 1. Ответ в группе пациентов: рецидив после алло-ТГСК

Рис. 2. Общий ответ на терапию

Результаты и обсуждение. Общий ответ Р/Р ОМЛ на терапию АзаВен/МДЦВен (включая пациентов с рецидивом после алло-ТГСК) —14 (70%) человек достигли КГР после 1-го курса, при этом 12 (60%) человек — с полным гематологическим восстановлением и стали трансфузионно-независимыми, 2 (10%)человека — с неполным гематологическим восстановлением. 2 (10%) человека достигли КГР после 2-го курса: 1 (5%) — с полным гематологическим восстановлением и 1 (5%) — с неполным гематологическим восстановлением. Рефактерными оказались 3 (15%) человека, невозможно оценить — 1 (5%) человек. Количество пациентов с рецидивом после алло-ТГКС — 4. Поздний рецидив: нет ответа на 2 курса АзаВен — 1 человек (25%). Ранний рецидив: ответ после 1-го курса — 2 человека (50%), 1 — невозможно оценить (смерть на 1-м курсе) — 25%. Пациенты, у которых был рецидив после алло-ТГСК, получали венетоклакс/азацитидин или НДЦ 14–21 день. Из 20 человек длительная ремиссия без последующей трансплантации сохраняется только у 1 (5%) пациента (25 мес.), 3 пациентам (15%) проведено алло-ТГСК (одной уже 2-я) — в ремиссии 4, 20 и 24 мес. 1 пациент (5%) в ремиссии 3 мес. ожидает алло-ТГСК.

Заключение. Годовая выживаемость (12 месяцев): через 12 месяцев вероятность выживания составляет приблизительно 22,4%. Максимальный срок наблюдения: 25 месяцев. Результаты нашего ретроспективного наблюдения демонстрируют, что 70% пациентов с рецидивом ОМЛ достигли ремиссии после 1-го курса азацитидин/НДЦ с венетоклаксом (с учетом ремиссии с неполным гематологическим восстановлением) и 10% достигли ремиссии после 2-х курсов терапии. Однако, учитывая кратковременность продолжительности ремиссии, по нашим данным медиана длительности ремиссии составила 5 мес., этот режим может рассматриваться лишь как промежуточный этап перед аллогенной трансплантацией либо каким-то другим вариантом терапии. Кроме того, низкоинтенсивный режим можно использовать и у пациентов с рецидивом после алло-ТГСК, однако тут мы столкнулись с высокой частотой нейтропении и инфекционных осложнений — всего 1 пациент из 4 смог дойти до 2-й алло-ТГСК.

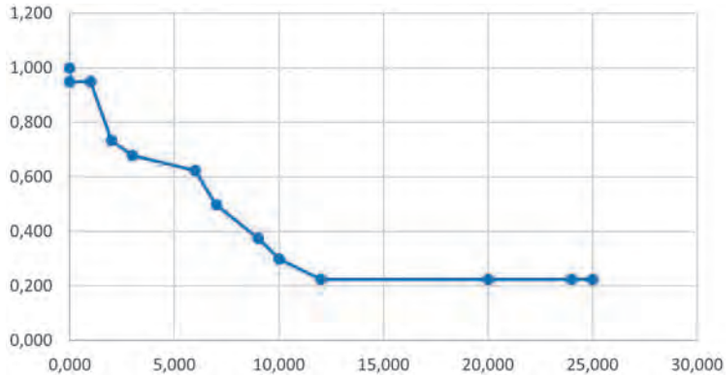


Рис. 3. Общая выживаемость

Сарпова М.В., Дьяконов Д.А., Трегубова Е.В., Росин В.А., Ванеева Е.В., Логинова М.А.

АССОЦИАЦИЯ КОЛИЧЕСТВА p53-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С НАЛИЧИЕМ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *TP53* ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Мутации гена *TP53* являются независимыми предикторами низкой выживаемости больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). Чаще всего встречаются миссенс-варианты, приводящие к аминокислотным заменам и изменению конформации молекулы белкового продукта p53. В результате в клетке накапливается дефектный протеин, который, вероятно, не способен выполнять свои функции фактора транскрипции. По данным литературы, прогностически значимые в отношении мутационного статуса гена *TP53* уровни p53-позитивных опухолевых клеток варьируют в диапазоне от 10 до 60%. Нет единого мнения о критически важном количестве p53-положительных кариоцитов для прогнозирования наличия патогенных вариантов гена *TP53* при ДВКЛ.

Цель работы. Определить связь количества p53-положительных клеток с наличием патогенных вариантов гена *TP53* при ДВКЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили биологические материалы опухолевой ткани 85 больных с впервые диагностированной ДВКЛ. Мутационный статус гена *TP53* определяли методом секвенирования нового поколения (NGS) в соответствии

со стандартными протоколами, предложенными группой исследователей The International Agency for Research on Cancer (IARC). Подсчет относительного содержания опухолевых клеток, экспрессирующих p53, осуществляли с применением иммуногистохимического и морфометрического методов. Пороговое количество p53-положительных клеток в зависимости от мутационного статуса *TP53* вычисляли методом ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. Патогенные варианты гена *TP53* обнаружены у 17,6% (15/85) больных: в 14,1% случаев (12/85) — миссенс-мутации, в 1,2% (1/85) — миссенс и нонсенс, в 1,2% (1/85) — дупликация, приводящая к сдвигу рамки считывания нуклеотидной последовательности гена, в 1,2% (1/85) — делеция 18 пн. Все нарушения затрагивали 5–8-й экзоны гена *TP53*. Выявлена ассоциация увеличения доли p53-позитивных кариоцитов с наличием аномалий гена *TP53* (p = 0,001; AUC = 0,781 ± 0,075; 95% ДИ = 0,633–0,929). Определен пороговый уровень p53-положительных опухолевых клеток, соответствующий 49% (чувствительность — 80%, специфичность — 66%), при превышении которого повышена вероятность наличия мутации гена *TP53*.

Заключение. Установлена связь между высоким количеством p53-позитивных клеток и наличием патогенных вариантов гена *TP53*. Пороговый уровень p53-положительных опухолевых клеток, позволяющий прогнозировать наличие мутаций гена *TP53*, составил 49%. Данный показатель можно использовать в качестве «суррогатного» маркера наличия потенциально неблагоприятных патогенных вариантов гена *TP53* (при отсутствии доступности NGS).

Саура Н.В., Просвирина Н.В., Моор Ю.В.

ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови»

Введение. Оказание медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара регламентировано приказом МЗ РФ от 28.10.2020 г. № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю трансфузиология», предусматривает медицинское наблюдение и лечение в дневное время, а также плановую форму оказания медицинской помощи.

Цель работы. Провести анализ и оценку структуры госпитализированных пациентов при оказании медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС), «Журнал учета приема пациентов и отказов в оказании медицинской помощи в стационарных условиях, в условиях дневного стационара (форма № 001/у). Проведен анализ работы дневного стационара Новосибирского клинического центра крови за 2025 г.

Результаты и обсуждение. Заместительная терапия компонентами крови была проведена 80 пациентам, на которых пришлось 327 случаев госпитализаций. В структуре госпитализированных (табл. 1) преобладают пациенты с анемией при новообразованиях (ЗНО) — 62,5% (из них 36% с гемобластозами), пациенты с апластической анемией составили 3,75%, с анемией на фоне МДС — 23,75%. Соотношение пациентов онкологического (ЗНО различной локализации) и гематологического профилей составляет 40 и 60% соответственно. Первичные пациенты составили в группе пациентов гематологического профиля 45,8%, в группе ЗНО — 78%. Результаты анализа среднего количества госпитализаций в течение года в каждой нозологической группе и ретроспективный (по данным МИС) анализ летальности (табл. 2) показали, что пациенты гематологического профиля трансфузионно-зависимы, с регулярной потребностью в заместительной терапии, соматически сохранны и стабильны. Данной группе пациентов на этапе выписки осуществляется планирование даты следующей госпитализации. Пациенты с ЗНО госпитализируются нерегулярно, потребность в заместительной терапии зависит от планирования курса химиотерапии и (или) операции, соматического статуса пациента, отмечается высокий процент летальности в данной группе. Госпитализация пациентов онкологического профиля планируется по согласованию с лечащим врачом, осуществляющим динамическое наблюдение пациента на амбулаторном этапе. Коррекция анемического и тромбоцитопенического синдромов проводится до достижения целевых лабораторных показателей и купирования клинических проявлений, обеспечивая удовлетворительное самочувствие в период между госпитализациями у пациентов гематологического профиля, достаточную подготовку к проведению химиотерапии и (или) радикальному лечению пациентов со злокачественными новообразованиями.

Заключение. Дифференцированное планирование госпитализации с учетом индивидуального режима заместительной терапии пациентов гематологического и онкологического профиля обеспечивает своевременную госпитализацию и коррекцию анемии и тромбоцитопении, предотвращает развитие крайней степени тяжести данных синдромов, выраженной клинической декомпенсации и необходимости проведения заместительной терапии по неотложным показаниям в условиях круглосуточного стационара.

Таблица 1. Структура госпитализированных пациентов

Структура нозологий (код диагноза МКБ-10)			2025 г.		
			Всего	Первичные	Повторные
D46.9 (МДС)	кол-во пациентов		**19**	7	12
	кол-во госпитализаций		128		
D63.0 (анемия при новообразованиях)	всего	количество пациентов	**50**	30	20
		кол-во госпитализаций	178		
	из них: ЗНО	количество пациентов	**32**	25	7
		кол-во госпитализаций	65		
	гемобластозы	количество пациентов	**18**	5	13
		кол-во госпитализаций	113		
D69.5 (вторичная тромбоцитопения)	количество пациентов		**8**	7	1
	количество госпитализаций		13		
D61 (ап. анемия)	количество пациентов		**3**	3	0
	количество госпитализаций		8		
Всего	количество пациентов		**80**	47	33
	количество госпитализаций		**327**		

Таблица 2. Частота госпитализаций и летальность

Нозологии (код диагноза МКБ-10)		Среднее количество госпитализаций в год	Летальность, кол-во случаев (% вноз. группе)
D46.9		6,7	6 (31,6)
D63.0	ЗНО	2,0	17 (53)
	гемобластозы	6,3	5 (27,8)
D69.5		1,6	3 (37,5)
D61		2,6	0

Сафуанова Г.Ш.[1], Рябчикова Н.Р.[1], Латыпова А.А.[2], Сафуанова Д.Р.[3], Валиахметова Ч.Х.[2], Тасмангулова Э.И.[2]

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА 2000–2024 гг.

[1]ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России; [2]ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова»; [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Успехи в диагностике и терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволили существенно изменить продолжительность жизни пациентов. ХМЛ составляет 20% от всех лейкозов. Изучение динамики эпидемиологических показателей в регионах отражает состояние здравоохранения и оказание медицинской помощи этим пациентам.

Цель работы. Оценить динамику эпидемиологических показателей ХМЛ в Республике Башкортостан (РБ) за 24 года.

Материалы и методы. Изучены заболеваемость, распространенность и смертность больных ХМЛ с использованием стандартных описательно-оценочных (дескриптивных) методов на основе обработки данных регистра МИАЦ РБ.

Результаты и обсуждение. В РБ на 2024 г. зарегистрирован 391 пациент с ХМЛ, мужчин и женщин — 1,1:1,0, Me возраста 55 лет (от 5 до 92 лет). Максимальный рост заболеваемости за исследуемый период отмечался с 2003 по 2012 г., что связано с внедрением новых диагностических технологий. В 2020 г. она составляла 0,66 на 100 000 всего населения и 0,83 взрослого населения. В 2024 г. — 0,7 и 0,9 соответственно (p > 0,05). Анализ показателя распространенности ХМЛ четко указывает на значимое увеличение этого показателя (в 5 раз) с 2008 до 2020 г., а именно с момента внедрения таргетного лечения ИТК с 2,0 до 10,0 на 100 000 населения. В 2024 г. он составил 9,6 на 100 000 всего населения, то есть значимо не менялся (p > 0,05). Показатель смертности ХМЛ колебался в разные годы от 0,17 до 0,39 на 100 000 населения. Однако среднепятилетний показатель за 20 лет оставался относительно стабильным и разница была статистически незначимой. В 2024 г. он составил 0,5 на 100 000 населения, это 21 пациент, средний возраст 80 лет, что указывает на значимое удлинение продолжительности жизни пациентов за последние десятилетия.

Заключение. За анализируемый период в РБ заболеваемость и распространенность ХМЛ имела тенденцию к росту, но за последние 4 года значимо не изменилась. Показатель смертности имеет тенденцию к росту, с медианой возраста больных 80 лет, что указывает на более длительную выживаемость и лучшую выявляемость пациентов старшей возрастной группы. Полученные данные позволяют оценивать и совершенствовать оказание медицинской помощи больным ХМЛ.

Сафуанова Г.Ш.[1], Латыпова А.А.[2], Валиахметова Ч.Х.[2]

ЮБИЛЕЙНАЯ СИМФОНИЯ РАЗВИТИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

[1]ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России; [2]ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова»

Введение. «Кто не помнит прошлое, не имеет будущего» — говорили великие умы. В 2026 г. в Республике Башкортостан (РБ) планируется отметить 50 лет кафедре терапии, ОВП и гериатрии Башкирского государственного медицинского университета, 55 лет Республиканскому гематологическому центру, 150 лет Республиканской клинической больнице (РКБ) им Г.Г. Куватова, на базе которой работают эти подразделения, и 90 лет профессору В.И. Никуличевой, стоявшей у истоков зарождения гематологической службы (ГС) республики.

Цель работы. Оценить динамику развития ГС в Республике Башкортостан с 1971 г.

Материалы и методы. Проанализирована динамика развития ГС в РБ на основании изучения документов МЗ РБ, РКБ и ФГБОУ ВО «БГМУ» МЗ России.

Результаты и обсуждение. Впервые в РБ гематологические койки появились в 1969 г. в РКБ, имеющей богатую историю в 150 лет. В 1971 г. там было открыто первое отделение гематологии на 40 коек (з/о Ибрагимов Р.М., Шарапова В.Ф., к.м.н. Гайсарова Г.А., Латыпова А.А.). В 1976 г. на ФУВе БГМИ была создана кафедра терапии, на базе которой благодаря профессору, д.м.н., заслуженному врачу РБ (ЗВРБ) Никуличевой В.И. (в этом году ей исполнилось бы 90 лет) в последующем начали готовить врачей гематологов. Она 26 лет заведовала кафедрой, более 20 лет работала главным внештатным специалистом гематологом РБ (ГВСГРБ). Она была страстно влюблена в гематологию и всю жизнь служила ей, создала научную школу, подготовила 6 докторов и более 30 кандидатов наук, организовала подготовку гематологов на ПП, ПК и в ординатуре. Ее ученица д.м.н., профессор, ЗВРБ Сафуанова Г.Ш., также будучи ГВСГРБ, более 12 лет развивала гематологическую службу, в настоящее время руководит кафедрой, где обучились и проходят усовершенствование практически все гематологи республики и других регионов. Сегодня ГС работает как слаженный оркестр: 3 крупных специализированных отделения, кабинеты, симуляционный центр, современные лаборатории, Республиканский генетический центр, Центр трансплантации в РДКБ, РКОД с ПЭТ-центром, ТМК и тесной связью с федеральными центрами, НМИЦ гематологии, которому тоже исполняется 100 лет.

Заключение. В этот юбилейный год в РБ созданы все условия для подготовки высококлассных специалистов, диагностики, лечения и профилактики гематологических заболеваний, что позволяет прогнозировать дальнейшее развитие ГС.

Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Февралева И.С., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Лукьянова И.А., Судариков А.Б.

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКИ МУТАЦИЙ ГЕНА *FLT3* МЕТОДАМИ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

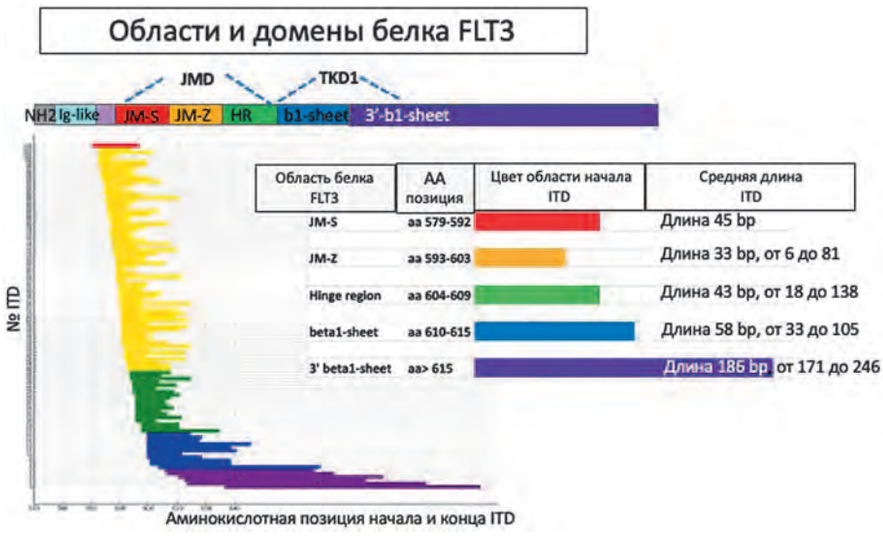


Рис. 1. Локализация *FLT3*-ITD и их длина по данным анализа методом ВПС

Введение. Мутации гена *FLT3*, в том числе внутренняя тандемная дупликация (*FLT3*-ITD) и точечные мутации тирозинкиназного домена (*FLT3*-TKD), являются частыми и значимыми молекулярными событиями при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). *FLT3*-ITD ассоциированы с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (при высокой аллельной нагрузке). Также наличие этих мутаций является показанием для назначения таргетных препаратов.

Цель работы. Оценить информативность методов ПЦР-фрагментного анализа (ФА) и высокопроизводительного секвенирования (ВПС) для первичной диагностики *FLT3*-мутаций и оценки взаимосвязи между характеристиками *FLT3*-ITD и выживаемостью пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 192 *FLT3*-ITD-положительных образца костного мозга больных ОМЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 2021 по 2024 г., а также 20 *FLT3*-ITD-отрицательных образцов здоровых доноров. Молекулярный анализ *FLT3*-ITD проводился методами фрагментного анализа (ФА) (Нанофор 05, Россия)

и высокопроизводительного секвенирования (ВПС) на платформе Illumina MiSeq (США). У 148 пациентов исследованы 16, 17 и 20-й экзоны *FLT3*-TKD-области методом ВПС. Биоинформатическая оценка *FLT3*-ITD выполнялась с использованием алгоритма VarDict. Статистическая оценка включала критерий Фишера и анализ выживаемости по Каплану — Мейеру.

Результаты и обсуждение. Мутации *FLT3*-ITD были обнаружены у 177 из 192 (90%) пациентов методом ФА и ВПС. В 53,7% случаев число вставок совпадало между ФА и ВПС. В 37,3% случаев ФА выявлял больше вставок и лишь в 8,5% — ВПС. Длины коротких вставок (до 90 п.о.) совпадали между методами, возможное расхождение — до ±6 п.о. Максимальная длина ITD по ВПС — 234 п.о., минимальная — 3 п.о. Медиана аллельной нагрузки по ФА составила 20% (диапазон 1–95%), по ВПС — 12% (диапазон 0,7–89%). Максимальное число ITD у одного пациента составило 11 при ФА и 4 при ВПС. У 22 пациентов ВПС проводилось повторно: во всех случаях локализация и последовательность дупликации совпадали. В контрольной группе образцов без *FLT3*-ITD не было выявлено дупликаций методом ВПС.

У пациентов с нормальным кариотипом наблюдалась ассоциация с более короткой беспрогрессивной выживаемостью, если ITD затрагивала область TKD (после p.610 по белку) (p = 0,045). Достоверных различий в общей и беспрогрессивной выживаемости в зависимости от числа/локализации вставок не выявлено. Однако у пациентов с несколькими вставками чаще происходила смена доминирующего клона или появление нового при рецидиве (57% против 25%, p = 0,05). Точечные мутации *FLT3*-TKD обнаружены у 17,5% (28 из 148) пациентов, и в 50% случаев они отличались от классического варианта p.D835Y. У 14 из 28 пациентов (50%) мутация *FLT3*-TKD сочеталась с *FLT3*-ITD.

Заключение. ФА остается быстрым, доступным и чувствительным подходом для первичной оценки *FLT3*-ITD. ВПС предоставляет больше информации о локализации ITD и позволяет выявлять весь спектр мутаций *FLT3*-TKD, что важно для прогноза и выбора терапии. Ограничения ВПС в используемом нами варианте анализа связаны с чувствительностью к низкой аллельной нагрузке и более высокой стоимостью и трудоемкостью.

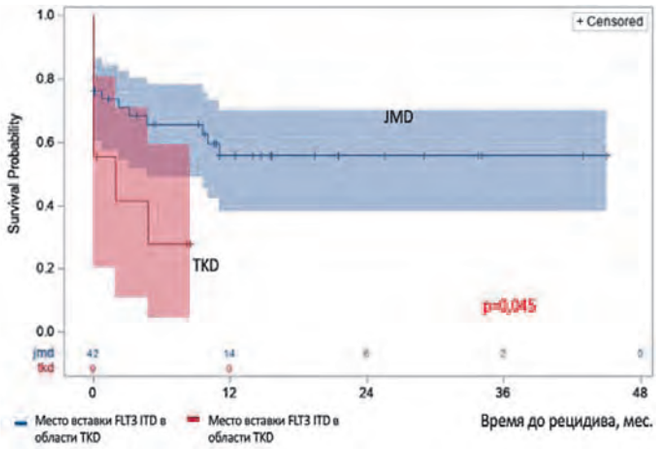


Рис. 2. Зависимость безрецидивной выживаемости от точки начала *FLT3*-ITD

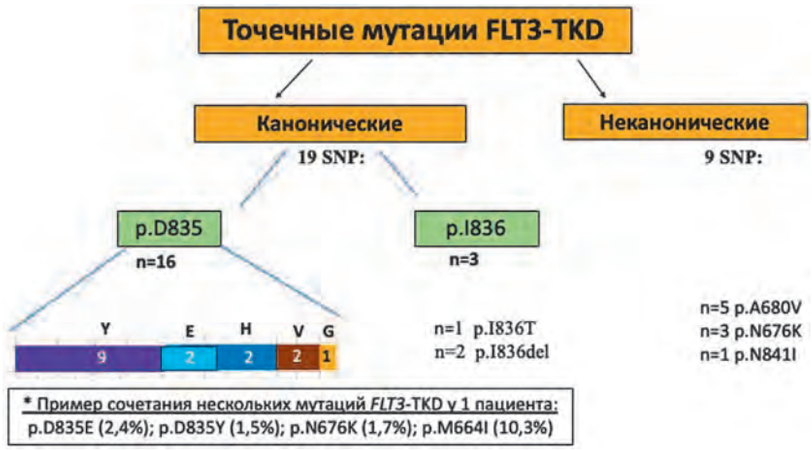


Рис. 3. Точечные мутации *FLT3*-TKD выявленные методом ВПС (16, 17, 20-й экзоны)

Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Февралева И.С., Рисинская Н.В., Чабаева Ю.А., Лукьянова И.А., Судариков А.Б.

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *FLT3* И *NPM1* МЕТОДОМ ФРАГМЕНТНОГО АНАЛИЗА: ТРУДНЫЕ СЛУЧАИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При анализе мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* методом фрагментного анализа с помощью капиллярного электрофореза (ФА) встречаются трудные для интерпретации варианты, которые требуют дополнительных исследований с использованием иных молекулярных подходов. В частности, короткие вставки +3 пар оснований (п.о.) и короткие делеции в гене *FLT3* (-3 п.о.), делеции -4 п.о. в гене *NPM1*, случаи с потерей дикого аллеля при тандемной дупликации (*FLT3*-ITD), когда аллельная частота (АЧ) мутантного аллеля составляет 95–98%. Такие редкие варианты могут быть визуально неверно оценены по ФА без тщательной проверки длин пиков и теоретически иметь отличное влияние на функцию белка. Также трудными для интерпретации при ФА являются низкоаллельные варианты (1–3%) *FLT3*-ITD, требующие проведения ПЦР в повторах для оценки воспроизводимости или использования более специфичного/чувствительного метода.

Цель работы. Оценить трудные для интерпретации случаи мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* при проведении ФА, используя высокопроизводительное секвенирование (ВПС) и метод ФА с двойной флуоресцентной меткой (ФА-2м).

Материалы и методы. В 2020–2025 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ методом ФА проведено 3664 исследования *FLT3*-ITD и 1593 вставки в *NPM1*. Трудные к интерпретации случаи исследованы таргетным ВПС (Illumina MiSeq). 92 низкоаллельных образца с *FLT3*-ITD (АЧ <3%) дополнительно к стандартному ФА обследованы методом ФА-2м, имеющим большую специфичность по сравнению с ФА.

Результаты и обсуждение. Методом ФА было выявлено 613 *FLT3*-ITD положительных образцов, среди них было обнаружено 92 низкоаллельных образца (15%). Кроме того, выявлено 10 трудных образцов *FLT3*-ITD: 6 случаев с инделами ±3 п.о., 4 — с потерей гетерозиготности более 95%. При помощи ФА выявлено 614 NPM1-положительных образцов, а также 5 случаев делеции 4 п.о. (включая 1 случай сочетанной делеции 4 п.о. и вставки 4 п.о.). Методом ВПС в гене *FLT3* исследованы и подтверждены инделы равные 3 п.о.: 3 вставки, 1 делеция и 2 индела, все варианты располагались в 14-м экзоне и доказанно носили соматических характер. В 4-х образах *FLT3*-ITD с потерей гетерозиготности

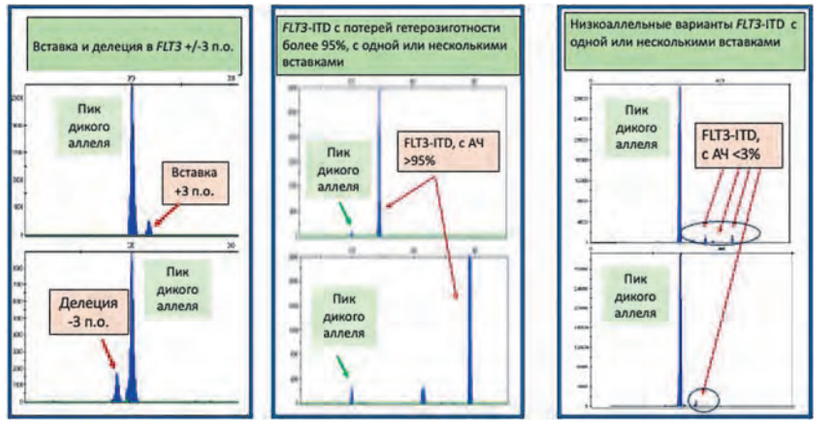


Рис. 1. Трудные случаи при исследовании гена *FLT3* методом ФА

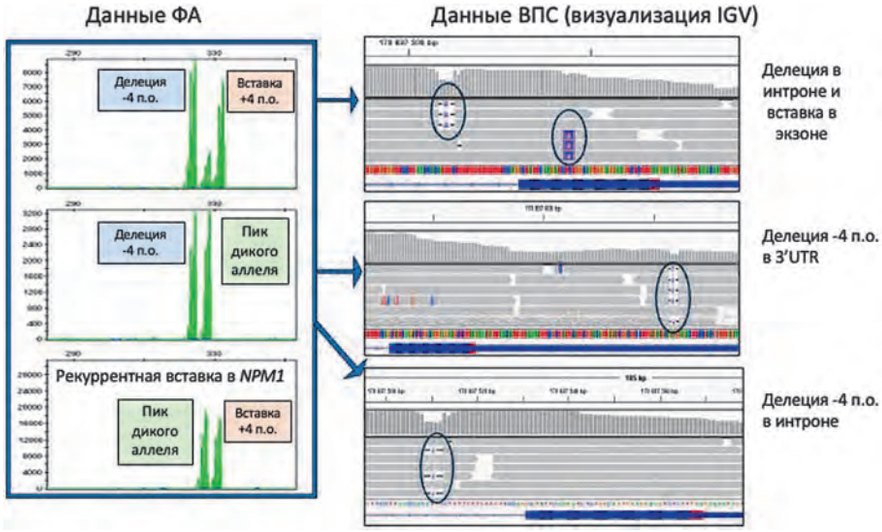


Рис. 2. Делеция и вставки в *NPM1*

2 дупликации были локализованы в 14-м экзоне, 2 — в каноническом сайте сплайсинга. ВПС в гене *NPM1* исследовано 6 случаев делеции 4 п.о. Выявлен 1 случай делеции в UTR-области с неустановленным типом наследования и 5 случаев наследственного полиморфизма вблизи поли-Т интронной области, при этом в 1 случае полиморфизм сочетался со вставкой типа D. 20% (18/92) образцов с низкоаллельными вариантами *FLT3*-ITD при проведении ФА имели выпадение 1 положительного результата из 3/4 повторов, но были в 100% случаев положительными при постановке в дублях методом ФА-2м.

Заключение. При помощи ВПС можно определить локализацию и нуклеотидную последовательность трудных для интерпретации вариантов генов *FLT3* и *NPM1*, что позволяет уточнить их клиническое значение и скорректировать при необходимости терапевтическое решение. Случаи с делецией –4 п.о. в NPM1 имеют герминальный характер и требуют особого внимания, так как визуально похожи на рекуррентную вставку +4 п.о. Применение высокочувствительных методов, например ФА-2м, существенно упрощает диагностику низкоаллельных *FLT3*-ITD.

Семенова А.А.[1], Баранова О.Ю.[1], Камышанов С.С.[2], Земляков Н.О.[2], Черенцова А.И.[1], Аракелян А.В.[1], Кошкина У.Г.[1], Петрова Г.Д.[1], Монин И.С.[1], Тумян Г.С.[1]

Isa-PACE В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО ВЫСОКОГО РИСКА: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; [2]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. В РФ режим VRd с последующей ауто-ТГСК является стандартом терапии ВДММ. Однако часть пациентов уже на этапе индукции демонстрирует прогрессирование и относится к группе функционально высокого риска (ФВР). В условиях отсутствия CAR-T-терапии комбинация Isa-PACE (изатуксимаб + цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид) рассматривается как вариант bridge-терапии к ауто-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность комбинации Isa-PACE в качестве bridge-терапии к ауто-ТГСК у пациентов с ВДММ функционально высокого риска.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное исследование проведено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2024–2025 гг. Включено 9 пациентов с ВДММ — кандидатов на ауто-ТГСК; все пациенты мужчины, non-frail; медиана возраста 57 лет (47–66). Стратификация риска выполнялась по цитогенетическим параметрам (amp/gain 1q, del17p, t(4;14), t(14;16), t(14;20)); ММ высокого цитогенетического риска — у двух пациентов. МОБ-статус 10^{-5} определяли методом проточной цитометрии (ИФА). В качестве индукции проведены 4 курса VRd с последующим сбором ПСКК, далее пациенты получали комбинацию Isa-PACE. Клинический ответ оценивали по IMWG 2016, НЯ — по CTCAE v5.0. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ выполнялась в дебюте, после индукции, после 2 курсов Isa-PACE и на D100 после ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Все пациенты получили 4 курса VRd с последующим успешным сбором ПСКК; к моменту ауто-ТГСК у всех отмечено прогрессирование заболевания (ВБП 6 мес. (4–10), медиана времени от достижения наилучшего ответа до прогрессии — 2 месяца (1–6)). У 6/9 пациентов рецидив констатирован только по данным ПЭТ/КТ, у 3/9 — по данным ПЭТ/КТ и иммунохимического анализа. В дальнейшем все пациенты получили 1–3 цикла Isa-PACE (медиана 2). Общая частота ответа после Isa-PACE составила 66,7% (6/9): ПР — 6 (МОБ- — 6/6), прогрессирование — у 3 пациентов. Пациентам, достигшим ПР (n = 6), выполнена ауто-ТГСК. На ноябрь 2025 года медиана наблюдения — 19 месяцев (10,5–34,9), у всех пациентов сохраняется МОБ- ПР, ВБП не достигнута. НЯ Grade 3–4 на фоне Isa-PACE: фебрильная нейтропения — у 2 пациентов, тромбоцитопения — у 8, анемия — у 6, инфекции верхних дыхательных путей — у 9, пневмония — у 3; потеря интенсивности терапии в связи с НЯ Grade 3–4 отмечена у 5 пациентов. В качестве поддерживающей терапии все пациенты продолжают получать изатуксимаб + леналидомид. При сохранении МОБ-негативной полной ремиссии ≥12 месяцев планируется переход к stop-therapy CD-38-MAT с продолжением леналидомида до прогрессирования или неприемлемой токсичности. У двух пациентов с прогрессией заболевания после >4 линий терапии констатирована тройная рефрактерность, далее инициирована терапия биспецифическим BCMA-антителом с достижением ПР; один пациент погиб на фоне дальнейшей прогрессии заболевания.

Заключение. Isa-PACE у пациентов с ФВР обеспечила ОО и МОБ-негативность у 66,7% при управляемой токсичности и может рассматриваться как эффективная bridge-терапия к ауто-ТГСК. Требуется дальнейшее наблюдение и расширение выборки для оценки выживаемости и прогностической роли промежуточной ПЭТ/КТ.

Семенова А.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Лукьянова И.А.[1], Абрамова А.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КУРСОВ КОНСОЛИДАЦИИ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ЦИТОСТАТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

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

Введение. Программа терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), включающая триоксид мышьяка (АТО), имеет преимущество перед цитостатической терапией (ЦТ) в виде низкой токсичности и значительно меньшей длительности. В связи с этим для пациентов, которым уже была начата терапия по программам AIDA или 7 + 3 с третиноином (ATRA), можно рассмотреть возможность перехода на терапию АТО + ATRA, особенно в случае недостижения молекулярной ремиссии. Также это актуально для пациенток, у которых ОПЛ дебютировал на фоне беременности, что послужило противопоказанием для назначения АТО.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность лечения пациентов, у которых произошла смена терапии с цитостатической на ATRA + АТО.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2022 по 2025 г. были госпитализированы 23 пациента с ремиссией ОПЛ, которым ранее проводимая ЦТ была заменена на терапию ATRA + АТО с Me возраста 33 года (18–67), М/Ж 11/12. Из них у 4 пациенток ОПЛ дебютировал на фоне беременности. 1 пациент получал терапию по поводу рецидива ОПЛ, 22 — *de novo* ОПЛ (группа

высокого/низкого риска по ELN — 7/15). 18 пациентам ранее проводилась терапия по программе AIDA, 4 — 7 + 3 + ATRA, 1 — монотерапия ATRA. 10 пациентам суммарно проведен 1 курс ЦТ, 4 — 2 курса, 5 — 3 курса, 4 — 4 курса. 17/23 (73,9%) пациента уже достигли молекулярной ремиссии. Пациентам в условиях дневного стационара были проведены индукционный и/или консолидационные курсы, включающие АТО 0,15 мг/кг в/в и ATRA 45 мг/м^2 р.о. Пациенту с рецидивом ОПЛ после завершения программы терапии была выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (СКК).

Результаты и обсуждение. У 4/23 пациентов терапия включала индукционный и консолидационные курсы, у 19/23 — только консолидационные, количество курсов консолидации варьировало от 3 до 6. У 3 пациентов программа терапии продолжается по настоящее время. Из 6 пациентов, не достигших молекулярной ремиссии на фоне ЦТ 5 (83,3%), достигли ее после 1 курса с АТО, 1 (16,7%) — после 2 курсов. Инфекционные осложнения наблюдали у 5 (21,7%) пациентов (2 случая HSV-инфекции, 2 — VZV-инфекции, 1 — вагинит). Признаки кардиальной токсичности терапии наблюдалась у 3 (13%) пациентов (удлинение интервала QT — у 2, желудочковая тахикардия у 1), гепатотоксичность 3–4 ст. — у 3 (13%), острый панкреатит — у 1 (4,3%). Осложнения не потребовали госпитализации в круглосуточный стационар. В настоящее время живы все пациенты, срок наблюдения 4,7–30,2 мес. (Me 15,8 мес.). У 1 пациента с нараставшим на фоне ЦТ уровнем PML-RARA после 4 курсов терапии АТО + ATRA констатировали рецидив. После проведения противорецидивного курса и достижения ремиссии пациенту выполнили трансплантацию аллогенных СКК. ОВ составила 100%, БРВ — 92,9%.

Заключение. Смена терапии с цитостатической на АТО-содержащую у пациентов, уже достигших устойчивой ремиссии, не приводит к потере ответа. Низкая токсичность и относительная непродолжительность лечения способствуют повышению качества жизни пациентов и уменьшению стоимости их лечения.

Семенова А.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Теляшов М.А.[1], Накастоев И.М.[1], Галстян Г.М.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗА ДЛЯ ЦИТОРЕДУКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ С ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ В ДЕБЮТЕ

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

Введение. Биологические особенности атипичных промиелоцитов, в большом количестве экспрессирующих активаторы плазминогена, тканевой фактор, молекулы клеточной адгезии, обуславливают развитие у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) жизнеугрожающих осложнений в виде геморрагического и дифференцировочного синдромов (ДС). Вероятность их развития и, следовательно, летальность закономерно увеличиваются пропорционально росту количества лейкоцитов (WBC). Этим продиктована необходимость поиска быстрого и безопасного способа циторедукции. Эффект от химиопрепаратов, особенно на фоне быстрого увеличения количества WBC, реализуется в течение нескольких дней, поэтому проведение лейкоцитафереза (ЛФ) может быть полезно для уменьшения опухолевой массы и снижения вероятности развития синдрома лизиса опухоли. Но высокая вероятность усугубления геморрагических осложнений у пациентов с выраженной гипокоагуляцией из-за процедуры, требующей использования антикоагулянтов, надолго вычеркнула ЛФ из сопроводительной терапии ОПЛ.

Цель работы. Продемонстрировать успешный опыт применения ЛФ для циторедукции у пациентов с ОПЛ, протекающим с критическим лейкоцитозом (более 100×10^9/л) в дебюте заболевания.

Материалы и методы. С 2024 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» ЛФ с целью циторедукции провели 6 пациентам с ОПЛ и гиперлейкоцитозом: медиана (Me) количества WBC при поступлении составила 126,1×10^9/л ((98,1–216,9)×10^9/л). Всем пациентам немедленно начинали терапию третиноином. После подтверждения диагноза с целью циторедукции выполняли ЛФ и вводили идарубицин 12 мг/м^2 до стойкого снижения количества лейкоцитов менее 50×10^9/л, при неэффективности также вводили цитарабин 100 мг/м^2. Для профилактики ДС назначали дексаметазон в дозе 8 мг/сут. до редукции лейкоцитоза. После редукции лейкоцитоза начинали терапию триоксидом мышьяка. При ЛФ для профилактики тромбирования контура использовали раствор ACD-A, содержащий цитрат натрия. Для коррекции тромбоцитопении и гипокоагуляции переливали концентрат тромбоцитов, СЗП и криопреципитат.

Результаты и обсуждение. У 5 из 6 пациентов удалось достичь редукции лейкоцитоза. 1 пациент умер в ранние сроки от отека головного мозга на фоне массивного кровоизлияния, которое случилось до ЛФ. Me длительности регрессии лейкоцитоза составила 6 дней (4–6). Me доли удаленных WBC за один ЛФ составила 45,2% (30,3–64,9). Эпизодов повторного развития лейкоцитоза на фоне терапии не было. Случаев ДС также не было. Всем пациентам проводили массивную гемотрансфузионную терапию: Me объема использованного тромбоконцентрата составила 25,5 доз (6–56), СЗП 450 мл (0–1500), криопреципитата — 97 доз (0–211). Данные об объеме циторедукции, трансфузионной терапии и изменении количества лейкоцитов представлены в таблице.

Заключение. Проведение ЛФ в комбинации с введением химиопрепаратов является эффективным методом циторедукции у пациентов с ОПЛ и критическим лейкоцитозом. Но следует учитывать, что проведение ЛФ у пациентов с выраженной гипофибриногенемией и тромбоцитопенией требует адекватной массивной заместительной гемотрансфузионной терапии.

Таблица. Объем циторедукции, трансфузионной терапии и динамика изменения количества лейкоцитов у пациентов с ОПЛ

Пациент	Возраст	Циторедукция					Трансфузии			Длительность МТА, дни	Исход
		Длительность дексаметазона, дни	ХТ, №	ЛФ, №	снижение WBC после ЛФ	Длительность лейкоцитоза, дни	ТК, дозы	СЗП, мл	Крио, дозы		
1	22	4	Ида № 3	2	210 > 73,8 (на 64,9%) 105,1 > 66,7 (на 36,5%)	«-»	6	900	75	«-»	Смерть от геморрагического ОНМК на 5-й день госпитализации
2	20	6	Ида № 3	3	134,6 > 73,7 (на 45,2%) 77,3 > 44,1 (на 42,9%) 58,6 > 24,2 (на 58,7%)	6	38	0	0	8	Ремиссия, 13 мес.
3	49	3	Ида № 3	2	98,1 > 62,5 (на 36,3%) 68,6 > 24,3 (на 64,6%)	4	23	0	46	10	Ремиссия, 9 мес.
4	53	5	Ида № 3	1	113 > 58,8 (на 48%)	4	56	1500	119	30	Смерть от инфекционных осложнений через 1 мес.
5	47	7	Ида № 3, Ara-C № 2	3	162,8 > 58,3 (на 64,2%) 83,7 > 58,3 (на 30,3%) 71,5 > 39,4 (на 44,9%)	6	28	900	211	9	Ремиссия, 4 мес.
6	37	7	Ида № 3	2	115,01 > 50,4 (на 56,2%) 77,8 > 54,2 (на 30,3%)	6	20	0	205	6	Ремиссия, 1 мес.

Ara-C — цитарабин, WBC — количество лейкоцитов, Ида — идарубицин, ЛФ — лейкоцитаферез, МТА — миелотоксический агранулоцитоз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз, СЗП — свежезамороженная плазма, ТК — тромбоконцентрат, ХТ — химиотерапия.

Серегина Е.А.[1], Полетаев А.В.[1], Яфошкина Т.Ю.[1], Флоринский Д.Б.[1], Игнатова А.А.[1], Федорова Д.В.[1], Кара В.В.[2], Мочалова Н.С.[3], Жарков П.А.[1]

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОФИБРИНОГЕНЕМИИ И ДИСФИБРИНОГЕНЕМИИ У ДЕТЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [2]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского ДЗМ»; [3]ФГБНУ «НЦН»

Введение. Различные нарушения фибриногена встречаются не так часто и не всегда приводят к тяжелым клиническим проявлениям, но порой могут иметь критический характер при массивных травмах, акушерской патологии или хирургических вмешательствах. Принято различать количественные (гипофибриногенемия, гиперфибриногенемия и афибриногенемия) и качественные (дисфибриногенемия) нарушения. Однако нарушения этого белка свертывания крови могут приводить как к геморрагическим, так и к тромботическим осложнениям, поэтому существует высокая потребность в своевременной дифференциальной лабораторной диагностике.

Цель работы. Целью данного исследования было выявление гипо- и дисфибриногенемии у пациентов с низким показателем фибриногена в коагулограмме.

Материалы и методы. В исследование были включены 43 пациента: 35 детей (20 мальчиков и 15 девочек в возрасте от 1,5 до 17 лет, медиана возраста — 9 лет) со снижением уровня фибриногена в коагулограмме и 8 взрослых пациентов (2 мужчины и 6 женщин в возрасте от 19 до 53 лет), являющихся родственниками описанных выше детей и также имеющих снижение уровня фибриногена. Состояние гемостаза оценивали с помощью определения времен свертывания крови (АЧТВ, ПВ, ТВ), активность фибриногена (метод Клаусса), антигена фибриногена (FibAg, ИФА) и анализа глобального гемостаза — тромбоэластографии (ТЭГ), проведенной 18 пациентам.

Результаты и обсуждение. По данным Опросника по оценке кровотечений у детей (PBQ) степень кровоточивости оценивалась от 0 до 20 баллов: 1 балл — у 5 (14%) пациентов, 2 балла — у 6 (18%) пациентов, 3 балла — у 3 (9%) пациентов, 20 баллов — у 1 пациента, у остальных пациентов (57%) кровотечений не было. У одного ребенка без кровотечений имелся семейный анамнез тромботических осложнений у родственников. Дифференциальную лабораторную диагностику проводили по соотношению активности фибриногена (метод Клаусса) к антигену фибриногена, измеренному методом ИФА. При соотношении <0,7 устанавливали предварительный лабораторный диагноз дисфибриногенемии. Таким образом, все 43 пациента, включая взрослых, были разделены на 2 группы: гипофибриногенемия (21 пациент) и дисфибриногенемия соответственно (22 пациента). У пациентов с гипофибриногенемией наблюдается сильная значимая корреляция (Corr = 0,90, $p < 0,001$) между FibAg и тестом на фибриноген Клаусса. При дисфибриногенемии такой корреляции нет (Corr = 0,18, $p = 0,43$). Максимальная амплитуда МА в ТЭГ наиболее зависим от уровня и активности фибриногена. МА была снижена у 4 из 6 пациентов с гипофибриногенемией и у 7 из 12 пациентов с дисфибриногенемией. МА также была повышена у 1 пациента с дисфибриногенемией. Примечательно, что именно у этого пациента имелся семейный анамнез ранних тромботических эпизодов.

Заключение. Первичным тестом для оценки фибриногена является метод Клаусса, который хорошо выявляет пациентов со всеми нарушениями этого белка. С помощью теста на антиген фибриногена проведена дифференциальная диагностика гипо- и дисфибриногенемии у 43 пациентов. ТЭГ потенциально чувствителен к возможной гиперкоагуляции у пациентов с дисфибриногенемией.

Серегина Е.А., Полетаев А.В., Пшонкин А.В., Бровкина Е.А., Игнатова А.А., Сысоев М.Д., Гаськова М.В., Сметанина Н.С.

ГЕМОСТАЗ У ДЕТЕЙ С ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ ТРОМБОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ) — миелопролиферативное заболевание (МПЗ), характеризующееся клональным тромбоцитозом. У детей эссенциальный тромбоцитоз протекает преимущественно бессимптомно, хотя встречаются случаи гемостазиологических нарушений.

Цель работы. Оценка состояния гемостаза у детей с ЭТ.

Материалы и методы. В исследование было включено 59 пациентов с диагнозом ЭТ (36 девочек и 23 мальчика в возрасте от 3 до 17 лет, медиана возраста 13 лет, 6 детей с мутацией в гене *CALR*, 13 детей — в гене *JAK2* и один ребенок — с мутацией в гене *MPL*, у остальных пациентов мутации не обнаружены). В качестве контрольной группы были включены 13 детей с диагнозом вторичный тромбоцитоз (11 девочек и 2 мальчика в возрасте от 2 до 16 лет, медиана возраста 9 лет). Гемостаз описывался с использованием времен свертывания крови (АЧТВ, ПВ, ТВ), фибриногена, АТIII, фактора Виллебранда (vWF:Ag) и активности фактора Виллебранда (vWF:RCo), уровней D-димера, агрегометрии тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристоцетином (RIPA) и с помощью интегральных тестов гемостаза (тромбодинамика (ТД), тромбоэластография (ТЭГ)).

Результаты и обсуждение. У 3 пациентов с ЭТ были эпизоды кровотечения (экхимозы, носовое кровотечение), у 12 пациентов был микроциркуляторный синдром (онемение конечностей, головные боли), у 44 пациентов не было клинических симптомов. Уровни АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриногена, АТIII и D-димера были в пределах нормы у пациентов с ЭТ и в контрольных группах. МА и угол альфа в ТЭГ были значительно ($p < 0,05$) выше у пациентов с ЭТ, тогда как в контрольной группе были в пределах нормы по ТЭГ. МА был высоким у 48% пациентов с ЭТ и коррелировал с количеством тромбоцитов (Corr = 0,71, $p < 0,001$), тогда как Угол альфа выявил гиперкоагуляцию только у 8% пациентов с ЭТ. ТД выявил гиперкоагуляцию у 31% пациентов с ЭТ, и также коррелировал с ростом тромбоцитов (Corr = 0,55, $P < 0,001$). vWF:Ag был в пределах нормы у пациентов с ЭТ и в контрольной группе. vWF:RCo был низким и выявил приобретенный синдром Виллебранда (ПСВ) у 44% пациентов с ЭТ и значительно отличался от контрольной группы ($p < 0,05$). Снижение vWF:RCo хорошо коррелирует с количеством тромбоцитов (Corr = 0,6, $p < 0,001$): чем выше количество тромбоцитов, тем больше вероятность наличия ПСВ. У всех пациентов с кровотечением наблюдался ПСВ. RIPA был низким у пациентов с ПСВ, АДФ-индуцированная агрегация была низкой у 24% пациентов (корреляция с количеством тромбоцитов –0,54, $p < 0,01$). Коллаген-индуцированная агрегация была низкой у 22% пациентов (корреляция с количеством тромбоцитов –0,38, $p = 0,07$). Контрольные группы были в нормальном диапазоне агрегации.

Заключение. Большее количество тромбоцитов у пациентов с ЭТ приводит к большим изменения лабораторных тестов: у пациентов с большим количеством тромбоцитов чаще наблюдаются изменения ТД, ТЭГ и vWF:RCo. Сложно сказать об изменениях агрегации тромбоцитов по светопропусканию. Оптическая система может иметь особенности, поскольку изменения светопропускания могут быть не столь глобальными, как при нормальном количестве тромбоцитов. Все пациенты с кровоточивостью имели ПСВ.

Сидорова Ю.В., Горенкова Л.Г., Ерошенков Д.Ю., Глинщикова О.А., Судариков А.Б.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *ALK* И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КРИЗОТИНИБУ ПРИ ALK+ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ALK+ — анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — редкая разновидность Т-клеточной лимфомы, в основе патогенеза которой лежит формирование гибридного белка с участием тирозинкиназы ALK. Таргетные препараты (ALK-ингибиторы)

зарегистрированы FDA для лечения ALK+ немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), поэтому именно при этой нозологии наиболее хорошо исследована проблема возникновения резистентности к ALK-ингибиторам. Известно, что в 30–40% случаев НМРЛ резистентность обусловлена изменениями гибридного белка за счет точечных соматических мутаций гена *ALK*. При этом большинство из описанных мутаций сосредоточены в тирозин-киназном (TKD) домене гена *ALK*. Кризотиниб, низкомолекулярный ингибитор рецепторных тирозинкиназ 1-го поколения, может применяться для терапии рецидивов ALK+ АККЛ. При этом в литературе данные о механизмах возникновения резистентности к кризотинибу при ALK+ АККЛ практически отсутствуют. Мы публикуем наш опыт определения мутаций в TKD домене гена *ALK* при применении кризотиниба у 2-х пациентов с рецидивами ALK+ АККЛ.

Цель работы. Оценить роль мутаций в TKD домене гена *ALK* в развитии резистентности АККЛ к терапии кризотинибом.

Материалы и методы. В работе исследована РНК из образцов пациентов с ALK+ АККЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2009–2025 годах (n = 8). У 5 пациентов определялся химерный транскрипт NPM::ALK, у 3-х ATIC::ALK. У 2 из 8 пациентов с рецидивом и прогрессией на фоне терапии кризотинибом исследован материал в рецидиве и при прогрессии. Разработана 2-стадийная гнездная ПЦР: в 1-м раунде амплифицировали соответствующий химерный транскрипт, во 2-м раунде амплифицировали 20–27-й экзоны гена *ALK*. Наличие мутаций оценивали методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США).

Результаты и обсуждение. В 2-х из 2-х случаев прогрессирования заболевания на фоне терапии кризотинибом были обнаружены точечные соматические мутации в TKD-домене *ALK*, при этом их аллельная нагрузка была значительной (табл.). При этом у этих пациентов не было обнаружено мутаций в образцах до начала лечения кризотинибом. Ни в одном случае исследования дебютного материала у других пациентов (n = 6) мутаций не было обнаружено. Выявленные мутации не были описаны ранее как патогенные или ассоциированные с резистентностью к ALK-ингибиторам.

Заключение. Полученные результаты указывают на возможную ассоциацию мутаций в TKD-домене *ALK* с развитием резистентности к кризотинибу при ALK+ АККЛ, но для окончательных выводов необходимо дальнейшее накопление молекулярно-генетических и клинических данных.

Таблица. Результаты определения мутаций в TKD-домене гена *ALK* у 2-х рефрактерных пациентов с ALK+ АККЛ. АН — аллельная нагрузка

Пациент (транскрипт)	Мутации, обнаруженные на фоне терапии кризотинибом	АН (%)
1 (NPM::ALK)	ALK: NM_004304:exon27:c.T4016C:p.L1339P	17
	ALK:NM_004304:exon25:c.A3761G:p.N1254S	20
2 (ATIC::ALK)	ALK:NM_004304:exon27:c.4049delC:p.P1350Hfs*12	25
	ALK:NM_004304:exon24:c.A3674G:p.D1225G	40
	ALK:NM_004304:exon24:c.A3650G:p.Q1217R	38

Ситтигуллина А.Р., Валиев Т.Т., Волкова А.С.

СИСТЕМНАЯ ALK-НЕГАТИВНАЯ АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ПЕРЕСТРОЙКОЙ *IRF4* У ПОДРОСТКА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

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

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — агрессивная Т-клеточная неоплазия. В детской популяции подавляющее большинство случаев является ALK-позитивными, тогда как системные ALK-негативные варианты встречаются менее чем в 5% случаев. ALK-негативная АККЛ чаще встречается у взрослых (медиана 54–60 лет). Опухоли с перестройкой *IRF4* обладают высокой пролиферативной активностью и выраженными морфологическими признаками анаплазии; вместе с отсутствием экспрессии ALK это является диагностическим критерием ALK-негативной АККЛ. Опухолевые поражения кожи могут маскироваться под воспалительные изменения, что затрудняет раннюю диагностику.

Цель работы. Представить клиническое наблюдение системной ALK-негативной АККЛ с перестройкой *IRF4* у пациентки с длительным тяжелым атопическим дерматитом (АД), охарактеризовать диагностические особенности и оценить эффективность терапии по протоколу АККЛ–НИИ ДОиГ 2003.

Материалы и методы. Пациентка 17 лет с отягощенным перинатальным анамнезом и длительным течением тяжелого АД. С февраля 2025 г. отмечено появление и быстрый рост болезненных багрово-синюшных узлов на коже.

Результаты и обсуждение. При поступлении выявлено распространенное опухолевое поражение кожи: множественные узлы 8–15 см с некрозом и гнойно-геморрагическими участками на коже (рис. 1). Иммуногистохимическое исследование выявило экспрессию CD30 при отсутствии экспрессии ALK; CD3 и CD4 экспрессировались в реактивных лимфоцитах. Пролиферативная активность Ki-67 высокая. FISH-анализ подтвердил наличие перестройки гена *IRF4*. ПЭТ/КТ от 06.08.2025 свидетельствует о системном поражении кожи/ПЖК и периферических лимфатических узлов с высокой метаболической активностью опухолевого процесса. На основании данных установлен диагноз: системная ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома, III стадия, ЦНС I. Согласно современным международным подходам, терапия ALK-негативной АККЛ может включать хирургические методы лечения с последующим динамическим наблюдением. Для данного пациента, учитывая массивную кожную диссеминацию, было принято решение о проведении системной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу АККЛ–НИИ ДОиГ-2003. Распространенные кожные поражения в рамках данного протокола рассматриваются как стратифицирующий фактор высокого риска. Циторедукция сопровождалась клинической положительной динамикой. Все последующие блоки ПХТ были проведены в полном объеме — удовлетворительно. В межблоковые периоды отмечались эпизоды медикаментозно-индуцированной цитопении, полностью купированные стандартной комбинированной противомикробной терапией. По завершении двух блоков получен выраженный клинический и метаболический ответ. Контрольная ПЭТ/КТ

Рис. 1. Опухолевое поражение кожи — множественные узлы 8–15 см с некрозом и гнойно-геморрагическими участками

Рис. 2. Выраженный клинический ответ

от 29.10.2025 продемонстрировала частичный метаболический ответ (снижение SUVmax на 74%, Deauville 4) с регрессией большинства лимфатических узлов и уменьшением метаболической активности в коже (рис. 2).

Заключение. ALK-негативная АККЛ у детей —редкая нозология, требует молекулярной верификации и индивидуального подхода. Интенсивная терапия в специализированном стационаре обеспечивает клинический и метаболический ответ при массивном поражении кожи.

Скверчинская Е.А.[1], Филиппова О.И.[2], Гамбарян С.П.[1], Букатин А.С.[3], Колосков А.В.[2], Миндукшев И.В.[1]

АНЕМИЯ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ СОПРОВОЖДАЕТСЯ СВЕРХЭКСПРЕССИЕЙ CD47 НА ЭРИТРОЦИТАХ

[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова; [2]СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; [3]Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет им. Ж.И. Алферова

Введение. Кластер дифференцировки CD47 экспрессируется всеми тканями, в том числе эритроцитами. Взаимодействие CD47 с регуляторным сигнальным белком альфа (SIRP-α) на поверхности макрофагов приводит к нисходящему ингибирующему сигналу, т.е. формируется сигнал «не ешь меня». Хорошо известно, что раковые клетки сверхэкспрессируют CD47 — это стратегия ускользания из-под иммунного надзора макрофагов. В гепатоцитах повышенная экспрессия CD47 способствует избыточной продукции белков внеклеточного матрикса, т.е. развитию фиброза и цирроза печени, что снижает способность макрофагов печени очищать поврежденные гепатоциты, усиливая воспаление и прогрессируя заболевание. Крайне интересна предпосылка, что цитологическое состояние эритроцитов может служить индикатором прогрессирования заболевания в тканях. Наше исследование является первым, которое фокусируется на оценке экспрессии антигена CD47 на эритроцитах при циррозе печени (ЦП).

Цель работы. Оценка экспрессии CD47 на эритроцитах у пациентов при ЦП.

Материалы и методы. В исследование включены 41 пациент с диагнозом декомпенсированный ЦП, по шкале Чайлда — Пью средний балл 12,2 ± 2,1. Этиологическими факторами ЦП были гепатиты HBV и HCV (n = 9) или хроническое употребление алкоголя (n = 22), лекарственный гепатит (n = 3) и у 7 имел криптогенный характер. Контролем служили эритроциты здоровых доноров (ЗД, n = 26). Уровень связывания моноклональных антител CD47-FITC (Elabscience) против внеклеточного домена CD47 на эритроцитах, уровень Annexin+ клеток и активность внутриклеточных эстераз (C-am) исследовали методом проточной цитометрии; методы лазерной дифракции и микрофлюидного анализа.

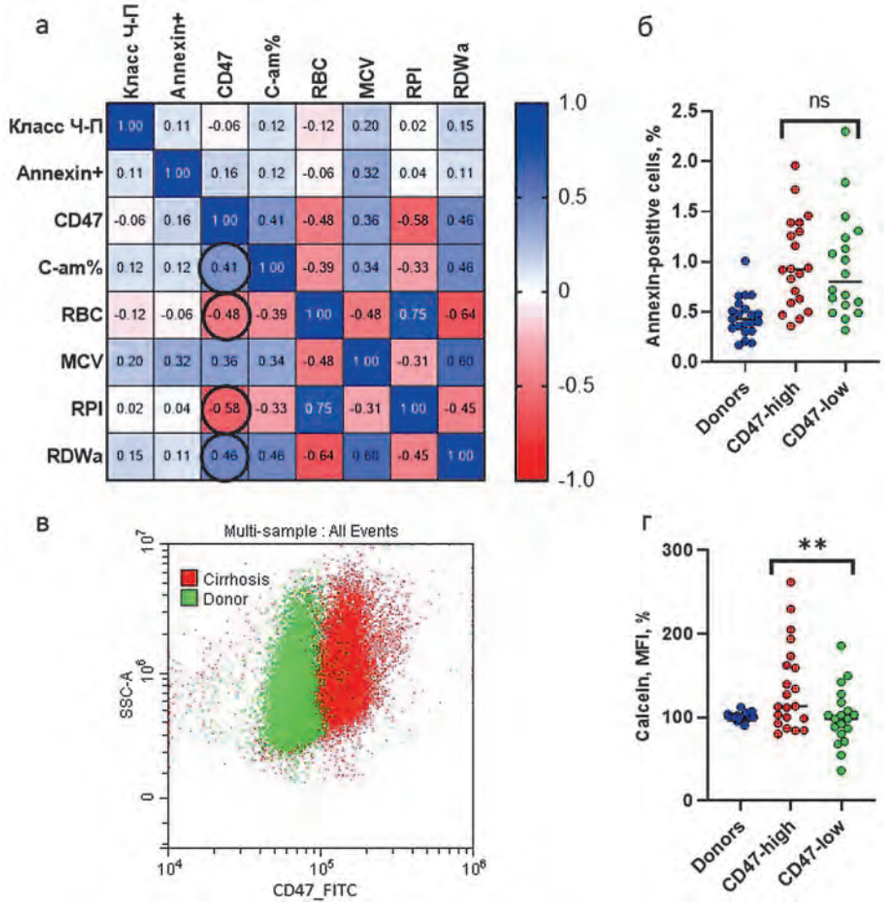


Рис. Связь экспрессии CD47 на эритроцитах больных ЦП с лабораторными показателями. а — расчет корреляции по Спирмену, значимые коэффициенты в кружках имели $p \leq 0,01$; б — уровень эстернализации PS (Annexin+ клетки) не коррелировал с уровнем CD47; в — пример дотплота эритроцитов, меченных антителами CD47–FITC, показана существенная разница в степени экспрессии CD47 между ЗД и больным с ЦП; г — активность внутриклеточных эстераз (Calcein) была выше в группе с высоким уровнем CD47; ANOVA, ** $p < 0,01$

Результаты и обсуждение. По анализу крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия (Hb 82,7 ± 23,1 г/л; MCH 37,4 ± 5,1 пг; MCV 106 ± 10,1 фл.) средней и тяжелой степени у 57% пациентов. Индекс продукции ретикулоцитов (RPI) составил 1,82 ± 0,86, что характеризует неадекватный ответ костного мозга на анемию. Отмечено нарушение морфологии эритроцитов (анизо- и пойкилоцитоз) и их биофизических параметров (осмотическая ригидность, микрореология). Уровень CD47 на эритроцитах при ЦП составил 190,7% от уровня ЗД, $p \leq 0,001$, при ЦП отмечен также их высокий межквартильный размах значений. Связь уровня CD47 и степени тяжести по шкале Чайлда — Пью не выявлена, что обусловлено небольшой и клинически довольно гомогенной группой, но установлено, что чем сильнее были нарушения эритропоэза, тем выше была экспрессия антифагоцитарного маркера CD47 (рис. а). Активность эстераз (C-am,%) была выше у пациентов с более высокой экспрессией CD47 (рис. г), что не связано с уровнем RET, он оставался низким в обеих группах. Эстернализация фосфатидилсерина (PS) служит контрагентом по отношению к экспонированию внешних сайтов CD47. Уровень Ann+ эритроцитов у больных ЦП был выше, чем у ЗД, $p \leq 0,001$, но не был связан с уровнем экспрессии CD47 при ЦП (рис. а, б).

Заключение. ЦП изменяет баланс про- и антимакрофагальных сигналов на мембране эритроцитов. Вопрос о том, способствует ли повышение уровня CD47 на эритроцитах больных ЦП меньшему захвату макрофагами в красной пульпе селезенки, пока остается открытым. ГЗ № 075-00263-25-00.

Скворцова Н.В.[1], Нечунаева И.Н.[2], Поспелова Т.И.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В г. НОВОСИБИРСКЕ

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]ГБУЗ НСО «ГКБ № 2»

Введение. Множественная миелома (ММ) — это тяжелое заболевание из группы парапротеинемических гемобластозов, которое характеризуется прогрессирующим течением и склонностью к рецидивированию. В последние годы вместе с улучшением понимания биологии ММ и открытием новых противоопухолевых препаратов значительно повысилась эффективность лечения больных этим заболеванием, что привело к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов во всех возрастных группах по данным отечественной и зарубежной литературы.

Цель работы. Проанализировать клинико-демографические характеристики и эффективность терапии 1-й линии ММ в г. Новосибирске.

Материалы и методы. Ретроспективно, на основе анализа первичной медицинской документации, проведено исследование клинико-демографических характеристик, эффективности противоопухолевой терапии 1-й линии, а также ОВ 188 пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ), наблюдавшихся в городском гематологическом центре г. Новосибирск в период 2019–2024 гг.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 63,5 года (37–84). Преобладали лица пожилого возраста (65–75 лет) — 54,3% и женского пола — 56%, с продвинутой III стадией заболевания по Durie-Salmon — у 71,3% (IIIA — 54,3%, IIIB — 17%). II и III стадии по ISS были зарегистрированы — у 69% больных (II — 36%, III — 33%), I — у 31%. Среди иммунохимических вариантов преобладали IgGk- и IgAk-подтипы — у 72,4 и 14,1% соответственно. У большинства больных регистрировался анемический (у 71,2%) и остеодеструктивный (у 88,3%) синдромы, из них у 44% — с мягкотканным компонентом, миеломная нефропатия — у 21,8%, ХБП С5 — у 10,4% больных соответственно. Терапию I линии получили 183 (97,3%) из 188 пациентов с ВДММ. Терапия на основе бортезомиба проведена 77,4% больных (VCd и Vd), 14,4% получили курсы на основе бортезомиба и леналидомида (VRd). Частота общего ответа (ПР + ОХЧР+ ЧР) в целом по группе составила 71,6%. ПР, ОХЧР были диагностированы у 6,19 и 37,71%, ЧР — у 27,7% пациентов. Первичная рефрактерность составила 20,8% (МО — у 4,9%, СЗ — у 7,1%, ПЗ — у 8,7% пациентов). Среднее число курсов терапии до наступления ответа было 6 (от 2 до 16). Медиана времени до достижения ответа — 4,3 месяца. Медиана продолжительности ответа — 25,4 месяца (от 3 до 41). Медиана ОВ в целом по группе составила 6,7 года (80,4 мес.). Анализ выживаемости в зависимости от возраста показал, что медиана ОВ для пациентов <75 лет не была достигнута, а для пациентов ≥75 лет составила 3,1 года (37,2 мес.).

Заключение. При оценке клинико-демографических характеристик среди заболевших ММ в г. Новосибирске преобладают пациенты с IIIA стадией по Durie-Salmon, II–III стадией по ISS, с секрецией IgGk. Медиана ОВ пациентов с ММ за изучаемый период составила 80,4 месяца (6,7 года), наибольшей она была у пациентов в возрасте моложе 75 лет (Me ОВ не достигнута), в группе пациентов в возрасте свыше 75 лет — 37,2 месяца, что соответствует международным и российским литературным данным и указывает на высокую эффективность проводимой противоопухолевой терапии с использованием новых лекарственных агентов в г. Новосибирске.

Скворцова Н.В.[1], Веряскина Ю.А.[2], Воронцова Е.В.[3], Поспелова Т.И.[1]

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ miRNA ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; [2]ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН; [3]ГБУЗ НСО «Государственная областная клиническая больница»

Введение. Множественная миелома (ММ) характеризуется неконтролируемой пролиферацией моноклональных плазматических клеток и составляет примерно 10% всех гематологических опухолей. Клинический исход ММ неоднороден ввиду различия генетических и эпигенетических факторов, влияющих на динамику развития данного заболевания. Результатами исследований последних лет показано, что микро-РНК (miRNA), которые являются высококонсервативными малыми молекулами РНК, влияющими на экспрессию генов путем подавления трансляции, играют важную роль во всех клеточных процессах и могут иметь как онкосупрессорные, так и проонкогенные свойства. Доказано, что нарушение регуляции miRNA связано с инициацией и прогрессированием ММ.

Цель работы. Изучить диагностическое и прогностическое значение экспрессии некоторых miRNA в костном мозге при ММ с целью выявления биомаркеров, способных повысить точность оценки прогноза при ММ.

Материалы и методы. В анализ было включено 88 цитологических образцов костного мозга (КМ), полученных методом стернальной пункции и аспирационной биопсии. Группа исследования включала пациентов с впервые диагностированной ММ (ВДММ) (n = 45). Контрольную группу составили больные с неонкологическими заболеваниями крови (НЗК) (n = 43) (ЖДА (n = 33) и B_{12}-дефицитная анемия (n = 10)). С целью определения диагностической значимости изучаемого профиля miRNA проводился сравнительный анализ уровней их экспрессии между группой с ВДММ и НЗК. С целью оценки прогностической значимости, анализируемых биомаркеров проводился сравнительный анализ уровня их экспрессии между больными ММ с благоприятным и неблагоприятным прогнозами. Секвенирование проводили на приборе HiSeq1500 (Illumina). Количественная оценка микроРНК проводилась с использованием программного обеспечения Counts v.1.5.0-p1. Валидация результатов секвенирования РНК проводилась с помощью анализа ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica v13.1. Исследования проводились в лаборатории молекулярной генетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН.

Результаты и обсуждение. Путем секвенирования в анализируемых образцах КМ обеих групп было обнаружено 243 miRNA, дифференциально экспрессирующиеся в группе пациентов с ММ по сравнению с НЗК. Для последующей валидации и сравнительного анализа уровней экспрессии miRNA были выбраны 27 из 243 miRNA, которые имели наибольшую степень экспрессии и прогностический потенциал по данным литературы. Было показано, что в группе пациентов с ММ по сравнению с группой НЗК наблюдалось статистически значимое повышение уровня экспрессии 10 miRNA, а также снижение уровня экспрессии miRNA-96 (p < 0,05). Статистически значимых различий в уровнях экспрессии отдельных miRNA между группами ММ с неблагоприятным и благоприятным прогнозом не наблюдалось.

Заключение. Выявленная аномальная экспрессия miRNA при ММ по сравнению с НЗК может указывать на их участие в каскаде молекулярных изменений, происходящих при развитии данного опухолевого процесса. Для оценки прогностического значения данных биомаркеров, вероятнее всего, необходимы многоцентровые исследования с использованием больших выборок анализируемых образцов.

Скрипкина А.С., Февралева И.С., Большаков И.В., Солдатова Т.А., Судариков А.Б.

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ C677T/A1298C ГЕНА *MTHFR* МЕТОДОМ ОДНОСТАДИЙНОЙ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ключевой фермент фолатного цикла 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, что необходимо для образования метионина и S-аденозилметионина из гомоцистеина. Известно, что гомозиготы T677T или комбинированные гетерозиготы C677T/A1298C уменьшают ферментативную активность MTHFR на 70%, что предрасполагает к тромбозам, осложнениям беременности, дефектам развития плода, а также может осложнять течение и терапию онкогематологических заболеваний.

Цель работы. Разработать диагностикум для одновременного выявления полиморфизмов C677T и A1298C гена *MTHFR* на основе мультиплексной аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР) в режиме реального времени.

Материалы и методы. Аллель-специфические праймеры и флюоресцентные TaqMan-зонды для одновременного выявления полиморфизмов C677T и A1298C в мультиплексной АС-ПЦР представлены в таблице. Для выявления генотипов C677T/A1298C в гене *MTHFR* проводили одновременно две ПЦР-реакции, которые различались наличием праймеров, выявляющих либо нормальные, либо мутантные аллели. Для подтверждения наличия ДНК в образце и контроля прохождения ПЦР в обе смеси для ПЦР были введены праймеры и флюоресцентный TaqMan-зонд, идентифицирующие ген *ABL*. Диагностикум протестирован на 322 образцах ДНК доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Таблица. Последовательности праймеров и зондов для выявления генотипов C677T/A1298C методом мультиплексной АС-ПЦР

Праймеры для 1-й ПЦР-смеси	Праймеры для 2-й ПЦР-смеси
MTHFR 677 (C) F 5'-GAGAAGGTGTCTGCGGGATC-3'	**MTHFR 677 (T) F** 5'-GAGAAGGTGTCTGCGGGATT-3'
MTHFR_677 R 5'-CATGCCTTCACAAAGCGGAAG-3'	
MTHFR 677 R6G 5'-(R6G)GA-TTT-CAT-CA(T-BHQ1)-CAC-GCA-GCT-TTT-CTT-TGA-GGC-TG(P)-3'	
MTHFR 1298 (A) F 5'- GGAGGAGCTGACCAGTGAACA-3'	**MTHFR 1298 (C) F** 5'- GAGGAGCTGACCAGTGAACC-3'
ROX MTHFR R CGT-TCT-TTA-CCT-CTC-GGG-AG(P)-3'	
ABL ENR 5'-GATGTAGTTGCTTGGGACCCA-3'	
ABL ENF 5'-TGGAGATAACACTCTAAGCATAACTAAAGGT-3'	
ABL ENP Cy5 5'-Cy5-CCATTTTTGGTTTGGGCTTCACACCATT-RTQ2-3'	

Результаты и обсуждение. С помощью созданного набора были исследованы полиморфизмы C677T и A1298C гена *MTHFR* в ДНК 322 доноров. Чаще всего встречались генотипы C677C/A1298C (31,1%), C677T/A1298A (22,7%) и C677T/A1298C (19,9%). Далее по частоте встречаемости выявлялись следующие генотипы: C677C/A1298A (17,7%), T677T/A1298A (6,8%), C677C/C1298C (1,9%). Генотипы C677T/C1298C, T677T/A1298C и T677T/C1298C в нашей группе выявлены не были, возможно, вследствие небольшой выборки. Анализ частот показал соответствие литературным данным для европейской популяции. Выявление полиморфизмов C677T/A1298C дает врачу дополнительную информацию при выборе тактики лечения больного. Например, при гомозиготе T677T или комбинированной гетерозиготе могут быть назначены препараты, содержащие 5-метилтетрагидрофолат — активную форму фолиевой кислоты — вследствие снижения работы фермента MTHFR. Женщинам с данными полиморфизмами в период беременности кроме 5-метилтетрагидрофолата назначают препараты низкомолекулярного гепарина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Пациентам с подобными полиморфизмами и гипергомоцистеинемией назначают препараты апиксабана или ривароксабана, чтобы избежать тромбозов. Кроме того, известно, что наличие данных полиморфизмов ведет к гипометилированию ДНК, что может быть ассоциировано с хрупкостью хромосом и возникновением хромосомных перестроек. В дальнейшем планируется оценка роли наличия полиморфизмов C677T/A1298C в предрасположенности к хромосомным транслокациям, вызывающим гематологические заболевания.

Заключение. Представленная система праймеров и TaqMan-зондов для АС-ПЦР в режиме реального времени может служить инструментом для быстрой и точной диагностики полиморфизмов C677T и A1298C, связанных с нарушением фолатного цикла и гипергомоцистеинемией.

Слободенюк М.С.[1], Балаева Н.И.[1], Кашлакова А.И.[1], Махиня С.А.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВОМ ETP-ОЛЛ

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

Введение. Острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников (ETP-ОЛЛ) представляет собой агрессивный вариант острого лейкоза с неблагоприятным прогнозом. Сочетание рецидива заболевания с беременностью является сложной клинической ситуацией, требующей балансирования между интересами сохранения жизни матери и плода. В данном сообщении представлен опыт успешного планового родоразрешения на фоне рефрактерного течения рецидива ETP-ОЛЛ.

Цель работы. Демонстрация клинического случая уникальной тактики ведения беременной пациентки в развернутом рецидиве острого лейкоза.

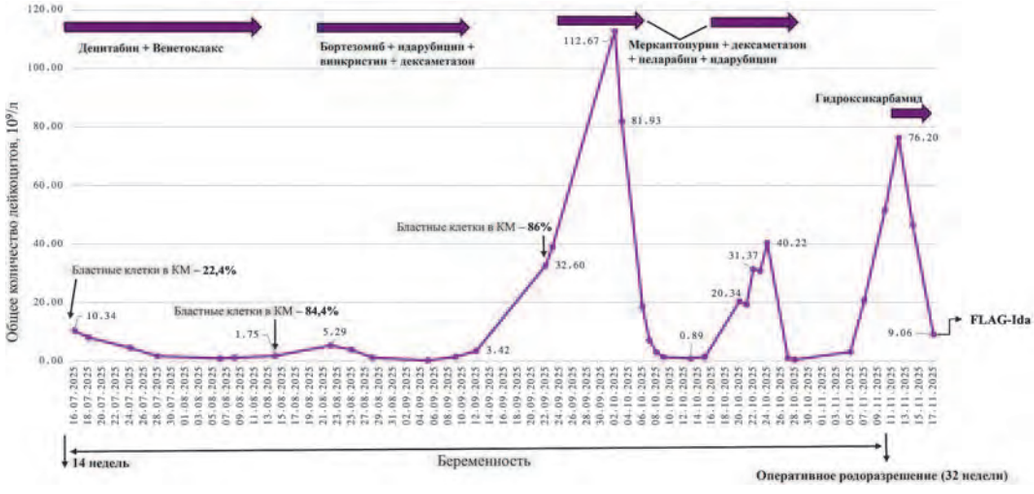


Рис. Динамика показателей лейкоцитов на фоне проводимой терапии

Материалы и методы. Пациентке в 2021 г. установлен диагноз: Т-ОЛЛ из клеток-предшественниц (ETP) IVB стадия с массивным поражением средостения. После проведения терапии по протоколу ОЛЛ-2016, включая 2 этапа индукции, 5 курсов консолидации, лучевую терапию на зону средостения и 23 курса поддерживающей терапии, в марте 2025 г. достигнута полная клинико-гематологическая, ПЭТ-негативная ремиссия заболевания. Спустя год после завершения всей программы терапии при контрольном обследовании в марте 2025 г. сохранялась МОБ-негативная ремиссия. Однако в июле 2025г. выявлен поздний рецидив заболевания (МОБ — 26,75%) на сроке беременности 14 недель.

Результаты и обсуждение. Ввиду категоричного отказа пациентки от прерывания беременности была начата терапия. Первым этапом проведен противорецидивный курс по схеме «Децитабин + Венетоклакс». Ответ не был достигнут (бластные клетки (БК) — 84,4%). Учитывая невозможность проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ), последующим этапом выбрана терапия по программе «бортезомиб + идарубицин + винкристин + дексаметазон», что также оказалось неэффективным (БК — 86%). На фоне рефрактерного течения заболевания у пациентки отмечались эпизоды нарастающего лейкоцитоза (до 112 тыс./мкл), что потребовало проведения повторных курсов сдерживающей терапии (меркаптопурин; дексаметазон; неларабин; идарубицин). Решался вопрос о досрочном родоразрешении. Первоначально планировалось проведение кесарева сечения (КС) на сроке 26–27 недель с последующим переходом к интенсивной химиотерапии. Однако, учитывая стабильное состояние плода, а также достижение контроля над лейкоцитозом, принято решение пролонгировать беременность для достижения более жизнеспособного срока гестации. В плановом порядке 10.11.2025 (на сроке 32 недели) в асептических условиях под спинальной анестезией произведено КС по методу Джоэл — Кохена. Родился живой здоровый мальчик с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов, массой 1700 г и ростом 41 см, что является хорошими показателями для данного гестационного возраста. По результатам гистологического исследования плаценты БК не выявляются. Через неделю после родоразрешения начат курс ВДХТ по программе «FLAG-Ida» (рис.).

Заключение. Представленный случай демонстрирует тактику ведения пациентки с рефрактерным течением рецидива ETP-ОЛЛ, направленную на максимальное пролонгирование гестации без критического прогрессирования заболевания у матери вне ремиссии. После родоразрешения открывается возможность проведения ВДХТ и рассмотрения вопроса о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как единственного метода, потенциально способного привести к длительной ремиссии.

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

ИНФУЗИЯ ДОНОРСКИХ ЛИМФОЦИТОВ В ПРЕВЕНТИВНЫХ ЦЕЛЯХ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Введение. Инфузия лимфоцитов донора (ИДЛ) — одна из возможных опций предотвращения рецидивов острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при снижении химеризма (СХ) донора и детекции минимальной остаточной болезни (МОБ). К преимуществам ИДЛ относится возможность варьирования дозы лимфоцитов и комбинации с химио- и таргетной терапией. Основным лимитирующим фактором ИДЛ является вероятность развития тяжелой РТПХ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ИДЛ в зависимость от показаний, типа донора и режима введения лимфоцитов.

Материалы и методы. В период с 2013 по 2024 г. ИДЛ выполнена 30 пациентам ОМЛ, 8 (27%) — в связи со СХ, 22 (73%) — при выявлении МОБ. После алло-ТГСК все пациенты находились в ремиссии ОМЛ. Медиана возраста составила 37 лет (18–60). Начальная доза ИДЛ при алло-ТГСК от совместимого родственного (n = 9) или неродственного (n = 11) донора составила $0{,}8\times10^6$/кг и $0{,}5\times10^6$/кг — от частично совместимого неродственного (n = 5) или гаплоидентичного (n = 5). Медиана начала ИЛД составила 4,5 мес. (1,5–19,5) от алло-ТГСК и 1 мес. (0–14,8) от отмены ИСТ. Большинство пациентов получили 1 (44%) или 2 (23%) ИДЛ. У 8 пациентов при МОБ проводилась терапии 5-азацитидином (Аза) в сочетании ИДЛ, 1 пациент получал гилтеритиниб в сочетании с ИДЛ. Медиана наблюдения составила 24 мес.

Результаты и обсуждение. При СХ ответ получен у 3/8 (37%) пациентов, все они находятся в ремиссии при медиане наблюдения 46 мес. При МОБ негативный статус достигнут у 16/22 (73%), однако у 5(31%) затем диагностирован рецидив. ОВ при СХ составила 38%, при МОБ в группе ИДЛ — 23%, ИДЛ в сочетании с Аза — 63% (p = 0,2). После ИДЛ при МОБ РТПХ (индРТПХ) развилась у 8 (27%) пациентов, из них у 3 имелась оРТПХ в анамнезе. У 6 пациентов распространенная форма РТПХ потребовала возобновления системной ИСТ, у 2 пациентов ИСТ впоследствии отменена. Один пациент с поражением легких погиб. При СХ индРТПХ не зарегистрирована. Наличие индРТПХ, тип донора и количество ИДЛ на ОВ не влияли.

Заключение. ИДЛ в стандартных дозах является безопасным методом лечения с приемлемой частотой индРТПХ и летальностью. Сочетание ИДЛ и Аза показывает наилучшие результаты при детекции МОБ. СХ у большинства пациентов являлся предиктором рецидива ОМЛ, что свидетельствует о необходимости дополнительных интервенции при данной нозологии.

Смирнова С.Ю., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Якутик И.А., Дубинина А.В., Никулина Е.Е., Ковригина А.М., Арангаев Э.С., Двирнык В.Н., Скидан Н.И., Судариков А.Б.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — клональное редкое хроническое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание индолентного течения. Классическое поражение ВКЛ ограничено гематопоэтической системой (ГС) (костный мозг (КМ), селезенка (С), печень (П), лимфатические узлы). Экстрамедуллярные проявления встречаются крайне редко, а изолированное экстрамедуллярное поражение исключительно редко.

Цель работы. Представление редкого клинического случая ВКЛ без поражения КМ.

Материалы и методы. Женщина, 40 лет, с жалобами на болезненные уплотнения в правой молочной железе (МЖ), увеличивающиеся в размерах в течение 6–9 мес. Семейный анамнез отягощен по лимфопролиферативным заболеваниям (ЛПЗ), имеется врожденная дисплазия (отсутствие вторых резцов). Диагностика: УЗИ МЖ, УЗИ брюшной полости (БП), биопсия новообразования МЖ и трепанобиопсия КМ с гистологическим и ИГХ исследованием (ИГХИ) (BCL6, CD103, CD123, CD3, CyclinD1, Ki-67, TRAP, CD20, CD23, CD25), иммунофенотипированием (ИФТ), молекулярно-генетическим исследованием (МГИ) (В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи Ig (ВКК), mutBRAFV600E, FISH), ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ, полногеномное секвенирование (ПГС) методом NGS (кровь), анализы крови. Лечение: 1 курс: кладрибин (CdA) в станд. дозе (0,1 мг/кг/сут. * 7) + ритуксимаб (R) 700 мг/месяц 4 введения, 2 курса: CdA в редуцированной дозе 20 мг + обинутузумаб (O) 1000 мг.

Результаты и обсуждение. По УЗИ: новообразование в правой (45×20 мм) МЖ, С не увеличена. При гистологическом и ИГХИ МЖ: лимфоидный инфильтрат из клеток небольшого размера $CD20^+$Cyclin $D1^+CD123^+CD103^+TRAP^+CD25^+$ (рис. 1), протоково-дольковые единицы деформированы, участки фиброза. При МГИ МЖ выявлена ВКК и mutBRAFV600E (рис. 2), статус V-генов Ig мутирован, V4-34 не выявлено, FISH t(11;14) не выявлена. По ИФТ МЖ: две популяции клональных В-лимфоцитов: 1) $CD19^+CD20^+CD22high^+Lambda^+CD11c(high)^+CD25^+CD103^+CD200^+LAIR\text{-}1^+$ (ВКЛ), 2) $CD19low^+CD20low^+CD22low^+CyCD79b^+Lambda^+CD196^+LAIR\text{-}1^+$ (зрелая В-клеточная лимфома). В КМ

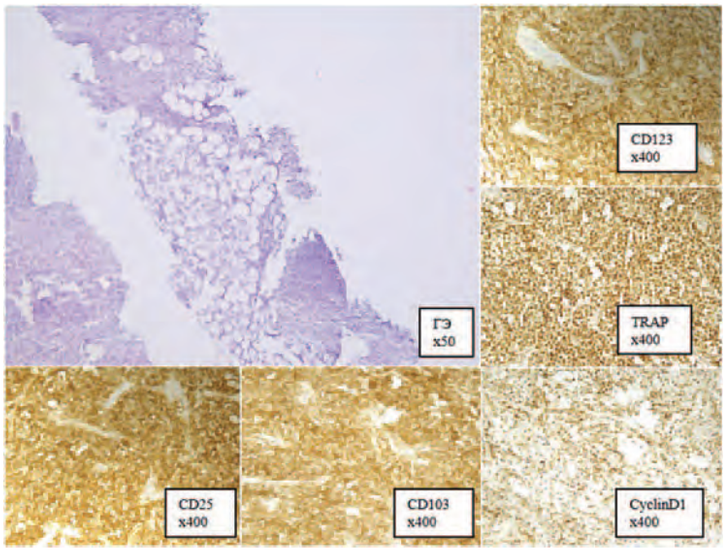


Рис. 1. Гистологическое и ИГХ-исследование биоптата МЖ

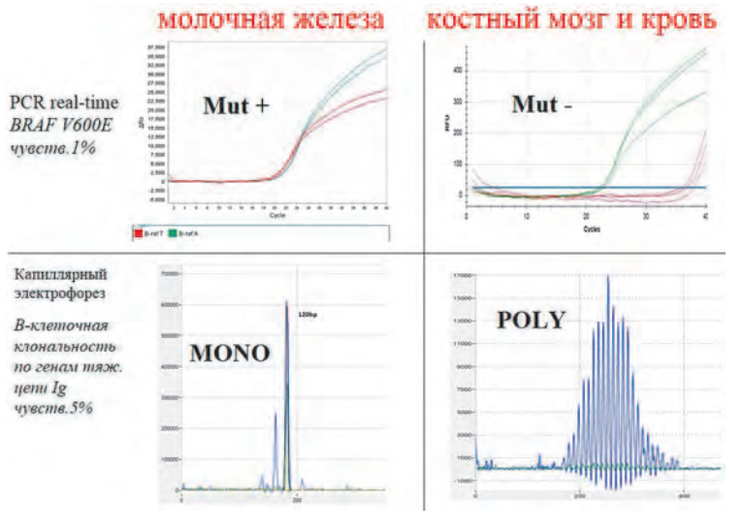


Рис. 2. Молекулярно-генетическое исследование мутации BRAFV600E и В-клеточной клональности в биоптате МЖ и пунктате КМ

и крови признаков поражения не выявлено (чувствительность 1%, рис. 2). По ПЭТ/КТ: поражение МЖ с обеих сторон, 5 б. по Deauville (D5), инфильтрат в наддиафрагмальной клетчатке (ИвНДК) позади грудины (13×43×27 мм) D5, инфильтрат в области ворот печени (ИвОВП) (19×20 мм) D5 (рис. 3А). С учетом нетипичного поражения, молодого возраста пациентки проведена терапия CdA с R № 4. По ПЭТ/КТ после CdA и R № 1: в правой МЖ D4, ИвНДК до 10×37 мм, D4, отсутствовал ИвОВП. После R № 4 по ПЭТ/КТ: участок в правой МЖ, D4, ИвНДК до 6×16 мм, D2. Учитывая хороший ответ на терапию CdA и недостаточный эффект от терапии R, проведено еще 2 курса CdA (20 мг) + O, после чего достигнут полный метаболический ответ (рис. 3В), пациентка наблюдается в ремиссии заболевания с 10.2025. При ПГС выявлена герминальная mut в гене *CHEK2* T475M (увеличен риск развития ЛПЗ). В литературе 7 случаев ВКЛ без поражения ГС: 4 муж. и 3 жен., плевра — 1, кости — 2, слюнные железы — 2, МЖ — 1, новообразование малого таза — 1.

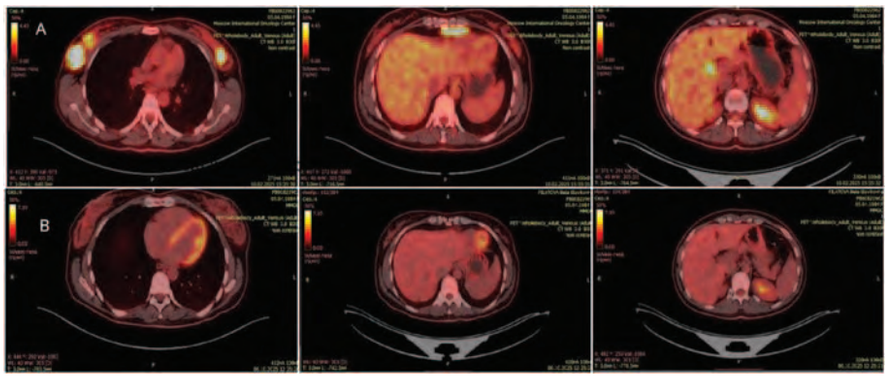


Рис. 3. ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ до лечения (А, три иллюстрации по горизонтали с разными областями поражения) и после лечения (В)

Заключение. При лимфоидной инфильтрации негематопоэтических органов должен быть рассмотрен диагноз ВКЛ. Ключевыми диагностическими инструментами являются ИГХ и mutBRAFV600E. Согласно практике и лит. данным, терапия и ответ на лечение не отличаются от классического ВКЛ.

Смольянинова А.К.[1], Габеева Н.Г.[1], Татарникова С.А.[1], Воробьева А.В.[1], Королева Д.А.[1,2], Бадмажапова Д.С.[1], Гемджян Э.Г.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АУТО-ТГСК В 1-й ЛИНИИ ТЕРАПИИ МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С ВЫСОКОЙ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКОЙ НА ЧАСТОТУ РАННЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, ТРАНСФОРМАЦИИ И ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ ОПУХОЛИ

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

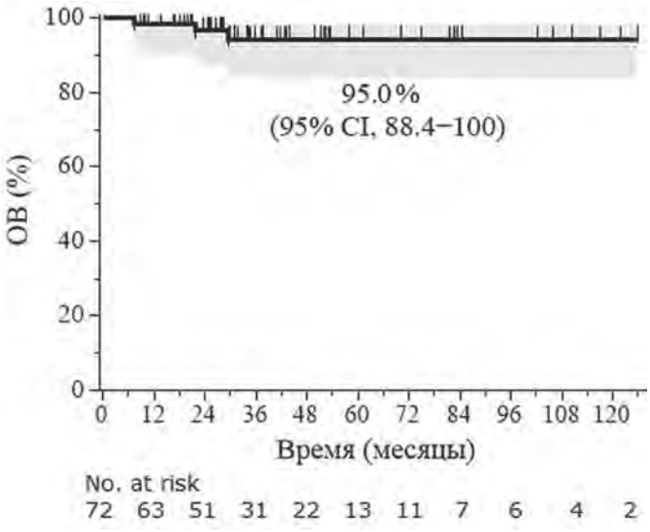


Рис. 1. Общая выживаемость

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) — это индолентная опухоль с высоким показателем общей выживаемостью (ОВ). При этом основной причиной смерти пациентов остается прогрессия опухоли. Основным фактором риска летальности являются неудачи в первые 12 мес. после начала терапии (POD12) и гистологическая трансформация до 24 мес. (POD24-HT). Согласно различным данным, POD12 наблюдается у 10–15 % пациентов с ФЛ, POD24-HT — у 7%; 5-летняя ОВ в этих подгруппах составляет 40 и 31% соответственно. При этом 70% трансформации ФЛ происходит именно в первые 2 года (Sarkozy et al., 2016; Hiddemann et al., 2018; Casulo et al., 2023). Интенсификация терапии 1-й линии ФЛ хотя и показала преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП), увеличения ОВ не достигалось. Однако ни в одном исследовании не описано влияние интенсификации 1-й линии терапии ФЛ на частоту POD12 и POD24-HT.

Цель работы. Выявить возможное изменение (снижение) частоты POD12 и POD24-HT у пациентов с ФЛ, получавших высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ВДХТ/ауто-ТГСК) в 1-й линии.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов с ФЛ, включенных в исследование FL-2015 (Smolyaninova et al., 2023).

Результаты и обсуждение. Всего было проанализировано 72 пациента: медиана возраста 45 лет (от 24 до 63 года). У 86% больных была IV стадия заболевания, 42% больных относились к промежуточной и 43% — к высокой группе риска (по индексу FLIPI). ECOG ≥2 был у 20% пациентов. Частота общего ответа составила 93% (67/72), полного ответа — 89% (64/72); 5-летняя ОВ и ВБП — 84 и 95% соответственно (медиана периода наблюдения — 34 мес.) (рис. 1, 2). POD12 и POD24-НТ составили 3% (2/72) и 0% соответственно. Всего умерли 3 пациента, из них 2 случая от COVID19 и 1 случай от опухоли (пациент с POD12).

Заключение. ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии позволяет снизить частоту ранних неблагоприятных событий (прогрессирования, трансформации, летальности от опухоли).

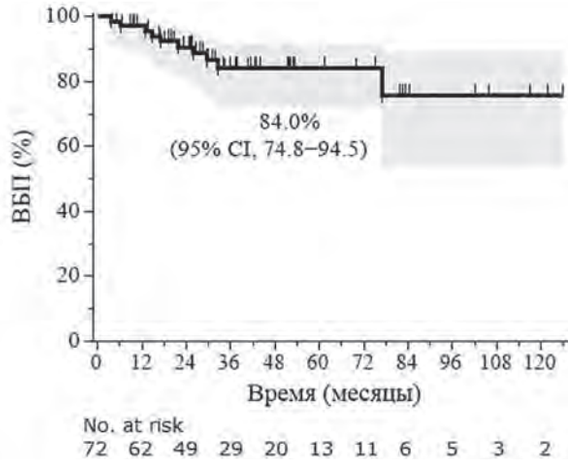


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

Смольянинова А.К.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Магомедова А.У.[1], Гительзон Е.С.[1], Ковригина А.М.[1], Куликов С.М.[1], Звонков Е.Е.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

КОНТРОЛИРУЕМОЕ ОТКРЫТОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАННЕГО НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ a-CD20 МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ I И II ПОКОЛЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ДИНАМИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ РАСПРОСТРАНЕННОЙ СТАДИИ И НИЗКОЙ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКОЙ

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

Введение. Для пациентов с распространенной стадией фолликулярной лимфомы и низкой опухолевой нагрузкой (ФЛ с Рс/НН) традиционно используется тактика динамического наблюдения до прогрессирования заболевания. Однако в эру ритуксимаба вновь появился интерес к раннему началу терапии ФЛ с Рс/НН. В исследовании NCT00112931 было продемонстрировано, что при раннем начале терапии ритуксимабом через 15 лет 48–65% пациентов не нуждаются в новом лечении (Northend et al., 2025). Обинутузумаб — это моноклональное анти-CD20 антитело (a-CD20-МАК) нового поколения, его эффективность у пациентов с ФЛ при комбинации с химиотерапией превосходит эффективность ритуксимаба (Hiddemann et al., 2018). Исследования по сравнению эффективности анти-CD20-МАК различных поколений в монорежиме у пациентов с ФЛ с Рс/НН ранее не проводились.

Цель работы. Сравнить эффективность и безопасность монотерапии ритуксимабом и обинутузумабом у пациентов с впервые диагностированной бессимптомной ФЛ с Рс/НН по сравнению с выжидательной тактикой.

Материалы и методы. С 2026 г. продолжается набор в контролируемое открытое рандомизированное проспективное многоцентровое исследование взрослых пациентов (>18 лет) с впервые диагностированной бессимптомной ФЛ с Рс/НН (1–3А градация) III–IV ст. и II ст. по Ann-Arbor с несмежным поражением GELF- (рис.). Пациенты централизованно рандомизируются (1:1:1) методом адаптивной рандомизации, стратифицированной по лечебному учреждению в группы наблюдения, монотерапии ритуксимабом 375 мг/м² или обинутузумабом 1000 мг (4 еженедельных введения). ФЛ с низкой опухолевой нагрузкой GELF- определяется как: 1. Нормальные значения ЛДГ; 2. Наибольший размер нодального или экстранодального очага не превышает 5 см или более 3 нодальных очагов, не превышающих 3 см; 3. Нет массивного выпота; 4. Селезенка ≤16 см. Набор в группу наблюдения будет проводиться до 2028 года, далее до 2030 года будет идти набор только в группы монотерапии ритуксимабом и обинутузумабом. Всего планируется включение 262 пациентов.

Результаты и обсуждение. Первичной конечной точкой является время от рандомизации до начала новой терапии ФЛ (событие — начало новой терапии). Вторичные конечные точки включают выживаемость свободная от неудач (события — начало новой терапии, смерть от любой причины), частоту трансформации, частоту достижения МОБ-негативных ремиссий (qPCR BCL2::IgH).

Заключение. В ходе данного исследования будет получена доказательная база для использования новой стратегии раннего начала терапии анти-CD20-МАК I и II поколения с целью максимально отложить начало ИХТ у пациентов с ФЛ с Рс/НН. Информацию об исследовании и возможности включения пациентов можно получить по почтовому адресу smolianinova.a@blood.ru, куратор Смольянинова А.К.

Суммарный объём выборки за 5 лет **262 пациента**
Первичная конечная точка: время от рандомизации до начала новой терапии ФЛ (событие - начало новой терапии)
Вторичные конечные точки включают выживаемость свободная от неудач (события - начало новой терапии, смерть от любой причины), частота трансформации, частота МОБ-негативных ремиссий.

Рис. Дизайн исследования

Соболева О.А., Сабиров К.Р., Клименко Е.С., Мамонов В.Е., Гржимоловский А.В., Данишян К.И.

ПРИМЕНЕНИЕ VAC-ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Заболевания системы крови относятся к группе высокого риска инфекционных осложнений, что связано с подавлением репаративных процессов, иммуносупрессией и сопутствующими нарушениями гемостаза. Инфекционные осложнения препятствуют проведению терапии, направленной на лечение основного заболевания в требуемом объеме. Терапия отрицательным давлением (VAC-терапия) — эффективный метод, позволяющий добиться контроля инфекционного процесса и интенсифицировать заживление.

Цель работы. Оценка эффективности терапии отрицательным давлением у пациентов с заболеваниями системы крови и острой хирургической патологией.

Материалы и методы. С 2021 по 2025 г. VAC-терапия проведена 35 пациентам с заболеваниями системы крови и инфекционными осложнениями. В 13 случаях проводили лечение перитонита с применением VAC-ассистированной лапаростомии. В 22 случаях проводилось лечение инфекции мягких тканей, из них в 2 случаях — мукормикоза мягких тканей. В 1 случае причиной персистирующей инфекции был нетуберкулезный микобактериоз (*M. avium*). VAC-терапию проводили по стандартной методике: раневую полость заполняли губкой, сверху герметично закрывали пленкой и через порт подсоединяли вакуумный аппарат для создания разрежения 70–100 мм рт. ст. На первых этапах перевязки проводили каждые 48 часов с увеличением интервала до 3–4 суток после очищения раневого дефекта. При применении метода для лечения перитонита использовали антиадгезивное покрытие для защиты внутренних органов. Закрытие лапаростомы проводили при регрессе явлений перитонита. При появлении грануляций проводили пластику раневого дефекта собственными тканями, в трех случаях при обширном дефекте кожи проведена аутодермопластика. Противомикробную терапию проводили на основании данных микробиологических исследований.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях в результате VAC-терапии была получена положительная динамика в течение раневого процесса. Летальность составила 3 случая (8,6%): в 2-х случаях — в связи с генерализацией инфекционного процесса с развитием полиорганной недостаточности, в 1 случае — в результате бактериального эндокардита. У 1 пациента при лечении мукормикоза мягких тканей на фоне VAC-терапии отмечено распространение процесса, потребовавшее выполнения повторных санирующих вмешательств. После получения отрицательных результатов микробиологического исследования была продолжена VAC-терапия с последующей аутодермопластикой. В 15 случаях применение метода позволило проводить лечение инфекционных осложнений параллельно с противоопухолевой терапией по поводу основного заболевания.

Заключение. VAC-терапия — эффективный метод, позволяющий значительно ускорить репарацию инфекционных очагов у пациентов с гематологическими заболеваниями, ускорить заживление и продолжить лечение основного заболевания. Метод позволяет изолировать рану от окружающей среды и способствует уменьшению бактериальной обсемененности, что особенно важно при лечении резистентной инфекции.

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

МАРКЕРЫ ВГЧ-6-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) ассоциирован со множеством осложнений, возникающих в ходе лечения пациентов с заболеваниями системы крови. Основными методами, которые применяются для лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, являются серологический (например, ИФА) и молекулярно-генетический (например, ПЦР). Однако существует ряд проблем, которые возникают при интерпретации результатов лабораторных исследований. Так, низкая концентрация вирусной ДНК в крови не всегда является признаком вирусной репликации, а может быть обусловлена способностью ВГЧ-6 интегрироваться в хромосомы клетки хозяина. Серологические методы у иммунокомпрометированных пациентов также имеют свои ограничения. Вследствие подавленного гуморального иммунитета выработка специфических антител (IgG и IgM) может быть снижена, отсрочена или полностью отсутствовать.

Цель работы. Оценить распространенность лабораторных маркеров ВГЧ-6-инфекции у пациентов с заболеваниями системы крови, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с марта по ноябрь 2025 г.

Материалы и методы. В исследование включены результаты обследования 829 пациентов на наличие IgG и IgM ВГЧ-6 методом ИФА.

Результаты и обсуждение. Серологические маркеры ВГЧ-6-инфекции были выявлены у 561 пациента (67,7%). Из них 459 пациентов (55,4%) имели только IgG. У 98 (11,8%) пациентов IgG определялись в сочетании с IgM, что свидетельствовало о вероятной реактивации вируса. У 4 больных были выявлены только IgM (0,5%), что, вероятнее всего, указывает на первичную ВГЧ-6-инфекцию. Получена прямая корреляция между возрастом больных и частотой выявления серологических маркеров. Так, самая низкая частота выявления IgG обнаружена у пациентов более молодого возраста (18–29 лет), а самая высокая — у пациентов старшей возрастной группы (60+ лет) — 47,8% против 81,7%, соответственно (таблица 1). Частота выявления IgM, наоборот, у пациентов молодого возраста была выше (16,4%), чем у пациентов старшей возрастной группы (5%) (таблица 2).

Заключение. Показана прямая корреляция частоты выявления серологических маркеров инфицирования ВГЧ-6 (IgG) у пациентов с заболеваниями системы крови с возрастом обследуемых пациентов. Самая низкая частота выявления анамнестических антител (IgG) обнаружена у пациентов в возрасте до 29 лет, а самая высокая — у пациентов возраста старше 60 лет. Для антител острой фазы инфекции (IgM) обнаружена противоположная тенденция. Связь выявления серологических маркеров ВГЧ-6 с клиническими проявлениями инфекции требует дальнейшего изучения.

Таблица 1. Частота выявления IgG у пациентов разных возрастных групп

Возрастная группа	IgM+	IgM-	Всего
От 18 до 29 лет	26 (16,4%)	132 (83,6%)	158
От 30 до 39 лет	20 (10,5%)	170 (89,5%)	190
От 40 до 49 лет	20 (10,1%)	177 (89,9%)	197
От 50 до 59 лет	12 (8,3%)	132 (91,7%)	144
От 60 лет	7 (5,0%)	133 (95,0%)	140
ВСЕГО	85 (10,3%)	744 (89,7%)	829

Таблица 2. Частота выявления IgM у пациентов разных возрастных групп

Возрастная группа	IgG+	IgG-	Всего
От 18 до 29 лет	80 (47,8%)	84 (51,2%)	164
От 30 до 39 лет	128 (64,0%)	72 (36,0%)	200
От 40 до 49 лет	142 (70,3%)	60 (29,7%)	202
От 50 до 59 лет	113 (76,3%)	35 (23,7%)	148
От 60 лет	94 (81,7%)	21 (18,3%)	115
ВСЕГО	557 (67,2%)	272 (32,8%)	829

Соловкова Н.Р.[1], Войцеховский В.В.[2], Сараева Н.О.[3], Есенина Т.В.[4], Филатова Е.А.[4]

ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

[1]ГБУЗ «ИОКБ»; [2]ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России; [3]ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России; [4]Амурская областная клиническая больница

Введение. Иммунохимиотерапии (ИХТ) с включением моноклонального антитела ритуксимаба (FCR, RB) является первой линией терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) на протяжении 2 десятилетий. Появление ингибиторов тирозинкиназы брутона (ИТКБ, ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб) изменило стратегию ведения этих пациентов. Помимо хорошего противоопухолевого ответа, эти препараты обладают иммуномодулирующим действием. Возможность приема в амбулаторных условиях позволяет избежать контакта с внутрибольничной инфекцией, что очень важно для больных ХЛЛ.

Цель работы. Изложить собственный опыт ведения больных ХЛЛ при осложнении пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов с ХЛЛ при осложнении пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в больницах Иркутска и Благовещенска с 2020 по 2023 г. 1-я группа — 35 пациентов, получавших иммунохимиотерапию; 18 — первичных, 17 — с рецидивами. 2-я группа — 17 больных, получавших монотерапию ибрутинибом в дозе 420 мг/сутки; у 10 — первый, у 7 — второй рецидив.

Результаты и обсуждение. На момент инфицирования SARS-CoV-2 в первой группе полная ремиссия была достигнута у 13, частичная — у 13, отсутствие эффекта у констатировано у 9 человек. В 1 группе у 35 пациентов зарегистрировано 42 случая пневмонии, ассоциированной с COVID-19. У 30 больных ХЛЛ зарегистрирован 1 эпизод пневмонии, у 3 больных — 2 и у 2 человек — 3 случая. В 1-й группе двустороннее поражение легких отмечено в 31 случае, одностороннее — в 11. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано в 33, средней степени тяжести — в 9 случаях. На МСКТ у пациентов 1-й группы поражение 25% легких (КТ1) зарегистрировано в 4 случаях, от 25 до 50% (КТ 2) — 8, от 50 до 75% (КТ3) — 12, более 75% (КТ4) — 18 случаев. ИВЛ потребовалась 18 пациентам. Летальный исход был у 18 человек (42,8%). Во 2-й группе на момент инфицирования SARS-CoV-2 полная ремиссия была у 10, частичная — у 7 пациентов. У 17 больных ХЛЛ зарегистрирован 21 случай пневмонии, ассоциированной с COVID-19. 14 пациентов перенесли пневмонию однократно. Рецидивирующее течение пневмонии отмечено у 3 человек (у двух — 2 и у одного — 3 эпизода). Во 2-й группе двустороннее поражение легких отмечено в 14 случаях, одностороннее — в 7. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано в 14, средней степени тяжести — в 6 случаях, легкое течение — 1 случай. По МСКТ поражение легких КТ1 —в 4 случаях, КТ 2 — в 10, КТ3 — в 7 случаях, КТ4 не было зарегистрировано. Летальных исходов в этой группе не было.

Заключение. Пневмонии, ассоциированные с COVID-19, диагностировали с одинаковой частотой в группах пациентов получавших ИХТ и ИТКБ. Но пневмонии у пациентов, получавших ИТКБ, протекали менее тяжело и летальных исходов у них не зарегистрировано. У пациентов, которым проводилась ИХТ, летальный исход при присоединении вирусной пневмонии зарегистрирован в 50% случаев. Таким образом, ИБТК являются наиболее безопасными и эффективными при терапии пациентов с ХЛЛ в период пандемии COVID-19. Это обусловлено иммуномодулирующим действием ибрутиниба и большей частотой достижения ответа.

Спицын В.К., Накастоев И.М., Чабаева Ю.А., Давыдова Ю.О., Байтерякова О.Н., Теляшов М.А., Куликов С.М., Гальцева И.В., Гапонова Т.В.

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК В ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТЕ ПЕРЕД КРИОКОНСЕРВАЦИЕЙ НА ИХ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПОСЛЕ РАЗМОРАЖИВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — стандартный метод лечения множественной миеломы (ММ) и лимфом. В клинической практике между сбором и инфузией клеток существует временной интервал, что делает криоконсервацию трансплантата обязательным этапом процедуры. Качество криоконсервированного трансплантата оценивается в первую очередь по жизнеспособности ядросодержащих клеток (ЯСК) после размораживания. Исходная концентрация ЯСК перед замораживанием рассматривается как один из параметров, потенциально влияющих на их жизнеспособность после размораживания.

Цель работы. Оценить влияние концентрации ЯСК на этапе криоконсервации на их жизнеспособность после размораживания.

Материалы и методы. Проведен анализ 44 образцов аутотрансплантатов (29 от пациентов с множественной миеломой, 15 — с лимфомами). Концентрацию ЯСК рассчитывали на основании данных подсчета клеточности на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 и объема лейкоконцентрата. Жизнеспособность ЯСК оценивали методом проточной цитометрии с использованием красителя 7-аминоактиномицина D. Статистический анализ включал методы описательной статистики и точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Средняя жизнеспособность ЯСК после размораживания во всей выборке (n = 44) составила 75,66%. В группе лимфом (n = 15) этот показатель был равен 78,79 ± 16,79%, в группе ММ (n = 29) — 69,61 ± 15,54%. В группе ММ выявлена статистически значимая обратная корреляция между концентрацией ЯСК и их жизнеспособностью: в контейнерах с концентрацией $<0{,}5\times10^9$/мл доля образцов с жизнеспособностью >70% составила 60,87% (14/23), тогда как при концентрации $\geq0{,}5\times10^9$/мл — лишь 16,67% (1/6; p = 0,05). Для группы лимфом подобной зависимости выявлено не было.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что высокая концентрация криоконсервируемых ЯСК ($\geq0{,}5\times10^9$/мл) ассоциирована со снижением их жизнеспособности после размораживания в группе пациентов с ММ. Полученные данные позволяют предположить, что для данной категории трансплантатов оптимизация концентрации клеток в криоконтейнере (например, разделение образца) может стать простым и эффективным способом повышения качества криопродукта. В группе лимфом в рамках нашего исследования подобной зависимости не установлено. Для подтверждения причинно-следственной связи и выработки конкретных клинических рекомендаций требуются дальнейшие проспективные исследования на большей выборке.

Старченко С.Э.[1], Бессмертный Д.К.[1], Рисинская Н.В.[1], Чабаева Ю.А.[1], Суримова В.А.[1], Куликов С.М.[1], Пономарева А.С.[3], Канивец И.В.[3], Коростелев С.А.[3], Фидарова З.Т.[1,2], Кашлакова А.И.[1], Лукьянова И.А.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА rs4590952 (p53RE KITLG) ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ И ЕГО АССОЦИАЦИЯ С ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ ОМЛ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]ООО «ГЕНОМЕД»

Введение. Опухолевый супрессор p53 — один из ключевых и лучше всего изученных факторов транскрипции при злокачественных новообразованиях. Он регулирует гены-мишени, связываясь с участками ДНК, которые называют элементами ответа p53 (p53 response element, p53RE). p53RE в регуляторной области гена *KITLG* содержит полиморфизм rs4590952, при котором G аллель усиливает связывание p53 и экспрессию *KITLG*; влияние варианта на риск опухолей может различаться.

Цель работы. Оценить распределение генотипов rs4590952 у больных ОМЛ промежуточного риска, пациентов с ОЛЛ и условно здоровых лиц, а также проанализировать связь сочетания генотипа rs4590952 и статуса копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cn-LOH) в области *KITLG* с ответом на терапию ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов с ОМЛ промежуточного риска, 80 пациентов с ОЛЛ и 98 условно здоровых лиц, прошедших генетическое тестирование. Хромосомный микроматричный анализ выполняли с использованием набора Affymetrix CytoScan HD. Обработку данных проводили в программе Chromosome Analysis Suite v.4.5 (hg19/GRCh38). Прицельно оценивали генотипы rs4590952 (маркер AX-17068144) и их локализацию в областях аберраций, включая cn-LOH, затрагивающих ген *KITLG*.

Результаты и обсуждение. Частоты генотипов rs4590952 в трех когортах были сопоставимы. У больных ОМЛ генотип AA обнаружен у 1/35 (2,9%), AG — у 16/35 (45,7%); GG — у 18/35 (51,4%), из которых у 9 человек GG был в области cn-LOH (50%). У пациентов с ОЛЛ у 2 человек генотип не был определен, однако p53RE *KITLG* попал в область cn-LOH; среди остальных отмечены генотипы AA у 5/78 (6,4%), AG — у 23/78 (29,5%); GG — у 50/78 (64,1%), при этом из них cn-LOH — у 27 (54%). В когорте условно здоровых лиц генотип AA обнаружен у 4/98 (4,1%), AG — у 36/98 (36,7%); GG — у 58/98 (59,2%), из них в области cn-LOH — 25 (43,1%) (рис. 1). При анализе ассоциации с ответом на терапию у больных ОМЛ распределение генотипов rs4590952 было следующим: среди 13 пациентов, не достигших ремиссии после первого курса индукции, AA обнаружен у 1/13 (7,7%), AG — у 4/13 (30,7%). Генотип GG обнаружен у 8/13 (61,5%), при этом cn-LOH — у 7/8 (87,5%) носителей GG. У 21 пациента в ремиссии после первого курса AG отмечен у 11/21 (52,3%), GG — у 10/21 (47,6%), из них в области cn-LOH генотип GG — у 2/10 (20%) (рис. 2).

Заключение. При сходном распределении генотипов rs4590952 отмечена тенденция к более частому неблагоприятному ответу на терапию ОМЛ у носителей варианта GG, особенно при его локализации в области cn-LOH, затрагивающей ген *KITLG*. Полученные данные позволяют сформулировать гипотезу о возможной прогностической значимости сочетания генотипа rs4590952 и статуса cn-LOH в области *KITLG* у больных ОМЛ промежуточного риска, что требует дальнейшего изучения в более крупных независимых исследованиях.

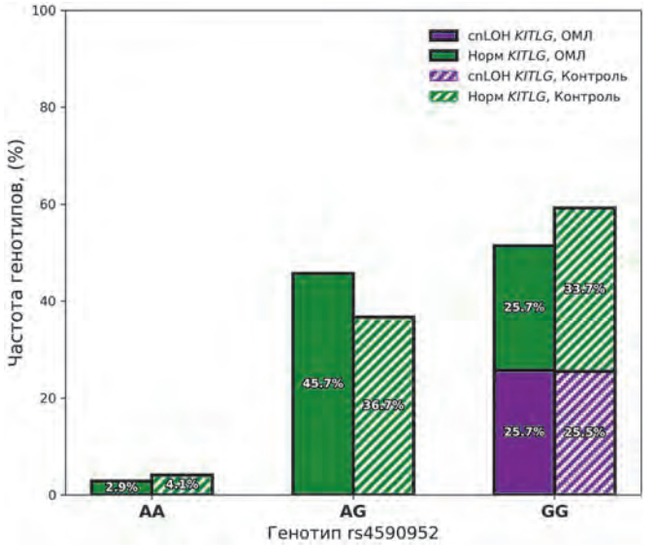


Рис. 1. Частота генотипов rs4590952 (*KITLG*) у больных ОМЛ и в контрольной группе в зависимости от статуса cn-LOH

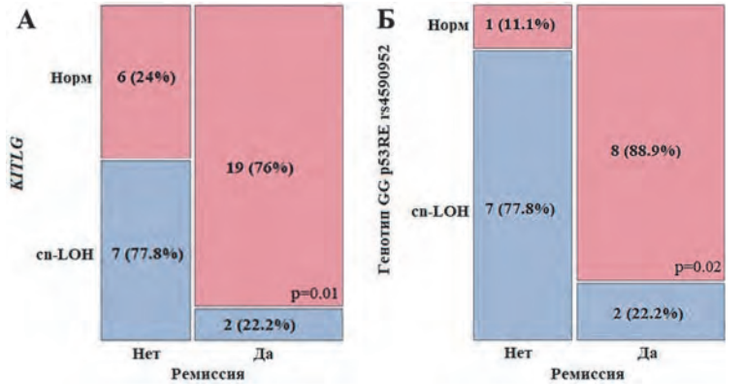


Рис. 2. Ассоциация статуса cn-LOH *KITLG* (А) и генотипа GG rs4590952 (p53RE) с достижением ремиссии у больных ОМЛ (Б)

Суборцева И.Н.[1], Меликян А.Л.[1], Куликов С.М.[1], Чабаева Ю.А.[1], Гилязитдинова Е.А.[1], Новоселов К.П.[2], Князева Е.А.[2], Егорова А.С.[2], Степочкин И.С.[2], Королева Е.В.[3], Сычева Т.М.[4], Бельгесова В.П.[4], Путинцева А.Ю.[5], Сендерова О.М.[6], Васильева И.В.[7], Комарцева Е.Ю.[8], Каплина А.А.[8], Бахтина В.И.[9], Михалев М.А.[9], Черных Ю.Б.[10], Паровичникова Е.Н.[1,11]

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»; [3]ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница»; [4]ГБУЗ «Астраханская областная Александро-Мариинская клиническая больница»; [5]ГУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова»; [6]ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»; [7]МБУ «Центральная городская больница № 7»; [8]ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»; [9]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; [10]ГБУЗ Московской области «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского»; [11]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Лечение МФ зависит от отнесения пациента в группу риска. Для пациентов групп низкого и промежуточного-1 риска применяют поддерживающие препараты, переливание компонентов крови; групп промежуточный-2 и высокий риск — таргетную терапию ингибиторами JAK2. Единственный метод излечения — трансплантация костного мозга.

Цель работы. Изучить подходы к лечению, эффективность медикаментозной терапии больных МФ.

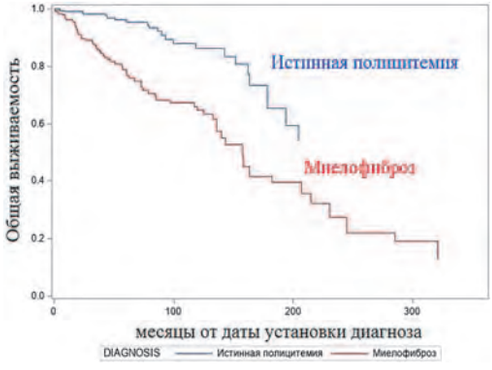


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с МФ с поправкой на левообрезанные наблюдения

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость с поправкой на левообрезанные наблюдения

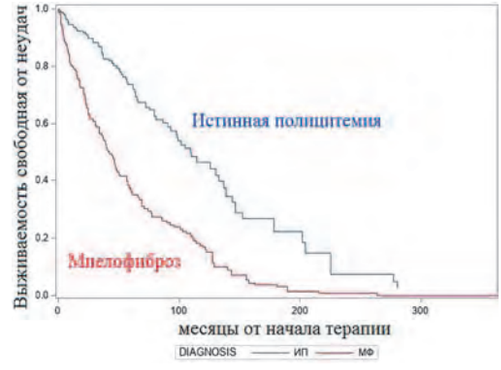


Рис. 3. Выживаемость, свободная от неудач, от момента начала терапии поправкой на левообрезанные наблюдения

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование с целью описания подходов к лечению пациентов с МФ и ИП с конституциональными симптомами (КС) в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации включены 2005 больных из 49 центров, из которых МФ — 986 (49,2%). Варианты МФ: ранняя стадия ПМФ 381 (38,6%) больных, фиброзная стадия ПМФ — 471 (47,8%), постполицитемический МФ — 109 (11,1%), посттромбоцитемический МФ — 25 (2,5%). Распределение больных по группам риска (шкала IPSS): низкий — 270 (27,4%); промежуточный-1 — 323 (32,8%); промежуточный-2 — 240 (24,3%); высокий — 153 (15,5%). 1450 пациентов (67%) получили 1 линию терапии, 359 (18%) — 2 линии терапии, 110 (5%) пациентов терапию не получали или информация о ней не известна, 196 пациентов (10%) — 3 и более линий терапии. Временной интервал от даты начала терапии первой линии до включения в исследование от 0 до 526,8 месяца, медиана 37,5 месяца. Для оценок выживаемости применяли классические оценки Каплана — Мейера, когда расчет временных интервалов начинали с момента включения в исследование. Для получения несмещенных оценок общей выживаемости (ОВ) были сделаны поправки на левообрезанные наблюдения.

Результаты и обсуждение. ОВ с поправкой на левообрезанные наблюдения на сроке 60 месяцев от даты установки диагноза — 77%, на сроке 240 месяцев — 32% (рис. 1). БСВ с поправкой на левообрезанные наблюдения на сроке 60 месяцев от даты установки диагноза составили 69%, на сроке 120 месяцев — 53% (рис. 2). Оценки выживаемости свободной от неудач с поправкой на левообрезанные наблюдения на сроке 60 месяцев составили 36%, на сроке 120 месяцев — 16% (рис. 3). БСВ для пациентов с МФ, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 месяцев составила 68%, 120 месяцев — 47%; для пациентов, получавших интерфероны в качестве стартовой терапии, — 74 и 68% соответственно. Выживаемость, свободная от неудач, для пациентов, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 месяцев составила 31%, 120 месяцев — 12%; для пациентов, получавших интерфероны в качестве стартовой терапии, — 47 и 29% соответственно (рис. 4). Накопленная частота ответов на сроке 60 месяцев составила 37%, на сроке 120 месяцев — 43%. Накопленная частота ответов на сроке 60 месяцев на гидроксикарбамиде составила 34%, на сроке 120 месяцев — 40%; на интерфероне — 43 и 48% соответственно; на других препаратах — 45% на сроке 60 месяцев, на руксолитинибе — 77% на сроке 60 месяцев (рис. 5).

Заключение. Наличие КС служит дополнительным фактором, определяющим начало медикаментозной терапии: 39,9% больных отнесены в группу неблагоприятного прогноза (промежуточный-2 и высокий риск), лечение получали 67% пациентов. Несмотря на современные подходы, эффективность лечения остается недостаточно высокой.

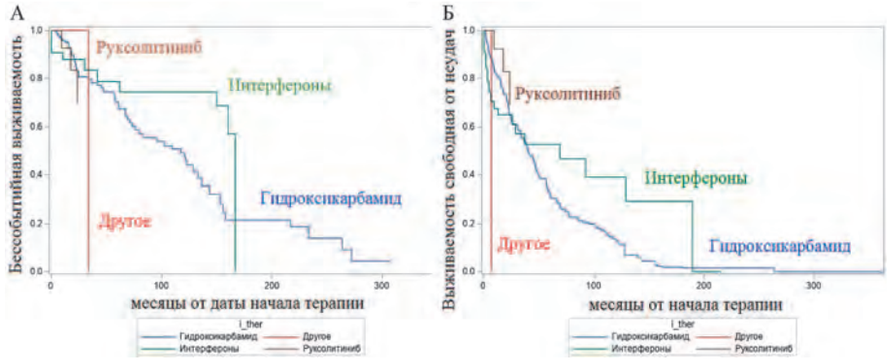


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость и выживаемость свободная от неудач пациентов с миелофиброзом в зависимости от терапии первой линии

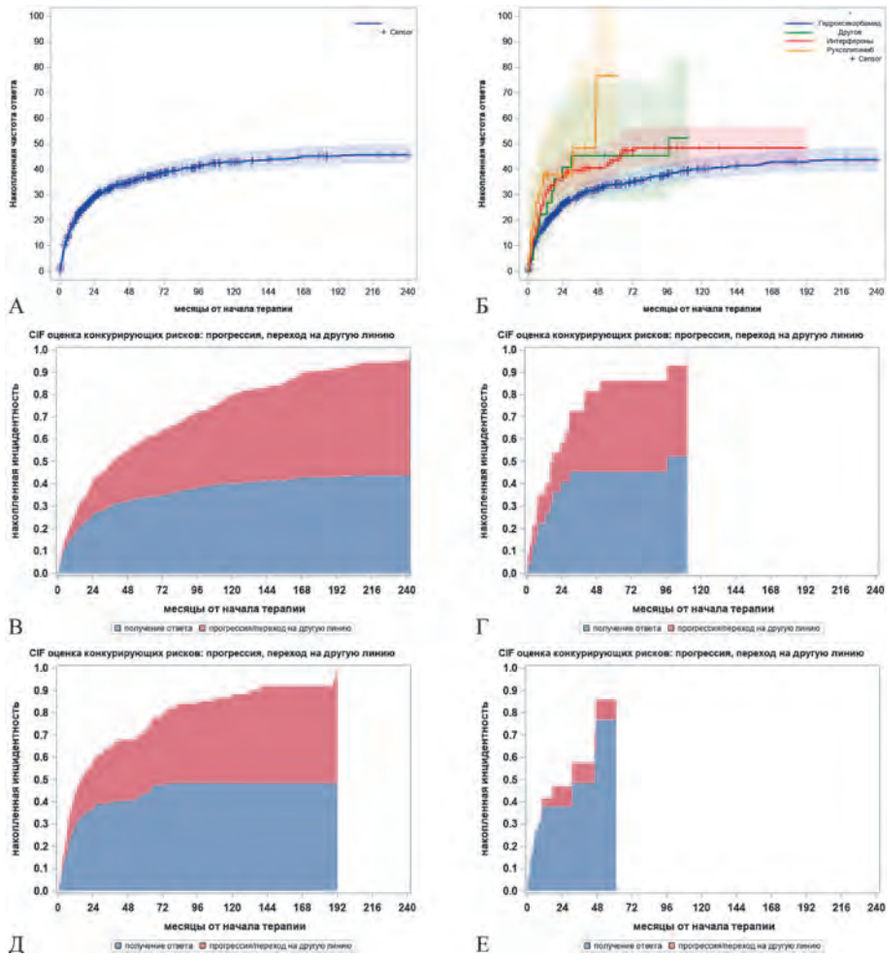


Рис. 5. Накопленная частота получения ответа для пациентов с МФ (А), накопленная частота получения ответа для пациентов с миелофиброзом в зависимости от терапии первой линии (Б), оценки накопленных частот получения ответа и конкурирующих событий на гидроксикарбамиде (В), интерферон (Г), других препаратах (Д), руксолитинибе (Е)

Таирова С.А.[1], Колосова Л.Ю.[1], Шитова О.В.[2], Гальцева И.В.[1], Наумова И.Н.[1], Обухова Т.Н.[1]

СЛУЧАЙ JUMPING-ТРАНСЛОКАЦИИ 1Q У ПАЦИЕНТА С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Введение. Jumping-транслокации (прыгающие транслокации) — очень редкий тип цитогенетических аномалий, при которых один и тот же хромосомный регион встраивается в разные хромосомы в разных клонах. В 75% случаев встречаются jumping-транслокации с участием длинного плеча хромосомы 1 в локусе q11–q21 (jt1q) с теломерными областями короткого плеча по крайней мере одной из акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22.

Цель работы. Представить случай jumping-транслокации 1q у пациента с трансформацией МДС в ОМЛ.

Материалы и методы. С декабря 2022 г. в лаборатории кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» пациенту Ф., 65 лет, трехкратно были выполнены кариотипирование с GTG-окрашиванием хромосом и FISH-исследование с ДНК-пробой 1q21 and 1p32 anomaly detection dual-colore probe (Wuhan HealthCare Biotechnology). Оценивались

данные клинического наблюдения, результаты цитологического (миелограммы) и гистологического исследований костного мозга, иммунофенотипирования (ИФТ) (в том числе для выявления маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ)).

Результаты и обсуждение. Пациент наблюдался с 2019 г. с прогрессирующей лейкопенией (2,2×10⁹/л) и железодефицитной анемией. С декабря 2022 г. в миелограмме: бластов 4,2%, лимфоцитов 35,2%, моноцитов 9,6%; гистологическая картина костного мозга соответствовала картине при МДС (гиперклеточный костный мозг, расширение и омоложение гранулоцитарного ростка, признаки дизэритропоэза). 20.12.2022 при СЦИ хромосомные аберрации не выявлены. При ИФТ моноцитов периферической крови выявлено увеличение классических моноцитов до 97,2%. С декабря 2023 г. пациент наблюдался в гематологическом центре при ГКБ им. С.П. Боткина. В миелограмме от 11.12.2023 нарастание бластоза (11%). 11.01.2024 выявлена трансформация из МДС с мультилинейной дисплазией с мутацией IDH1 в ОМЛ (82,5% бластов). ИФТ от 16.01.2024: $CD34^-CD38^+CD7^-TdT^-MPO^+CD117^+CD33^+CD15^-HLA^-DR^-CD64^-CD4^-CD14^-cytCD3^-cyt22^-CD79a^-$. Проводилась терапия азацитидином и венетоклаксом, в 2024 г. отмечалась персистенция МОБ. 06.02.2025 при СЦИ выявлен клон с der(15)t(1;15)(q12;p11), частичная трисомия 1q, при FISH выявлен дополнительный сигнал от CKS1B/1q21 в 23% ядер; МОБ (ОМЛ) не выявлялась. 26.11.2025 при СЦИ выявлена jt1q: в одном клоне с хромосомой 22 (der(22)t(1;22)(q12;p11)) (рис. 1), в другом — с хромосомой 15 (der(15)t(1;15)(q12;p11)) (рис. 2), при FISH — дополнительный сигнал от CKS1B/1q21 в 65% ядер; МОБ (ОМЛ) не выявлена, в миелограмме бластов 3,2%, расширение и омоложение гранулоцитарного ростка (82,2%), явления дисмиело- и дизэритропоэза. Ретроспективно на материале от 20.12.2022 амплификация 1q не выявлена.

Заключение. По литературным данным, jt1q являются признаком хромосомной нестабильности, маркером высокого риска прогрессирования МДС в ОМЛ и неблагоприятного прогноза. Представлен редкий случай возникновения jt1q на этапе эволюции заболевания у пациента с нормальным кариотипом на момент первичной диагностики. Необходим дальнейший анализ для понимания генетических дефектов, обусловливающих jt1q, и связанных с ними механизмов развития заболевания.

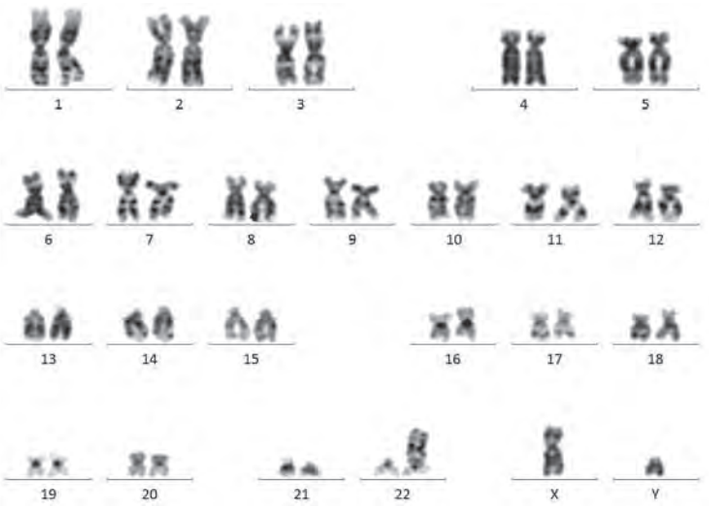


Рис. 1. При СЦИ выявлена jt1q в клоне с хромосомой 22 (der(22)t(1;22)(q12;p11))

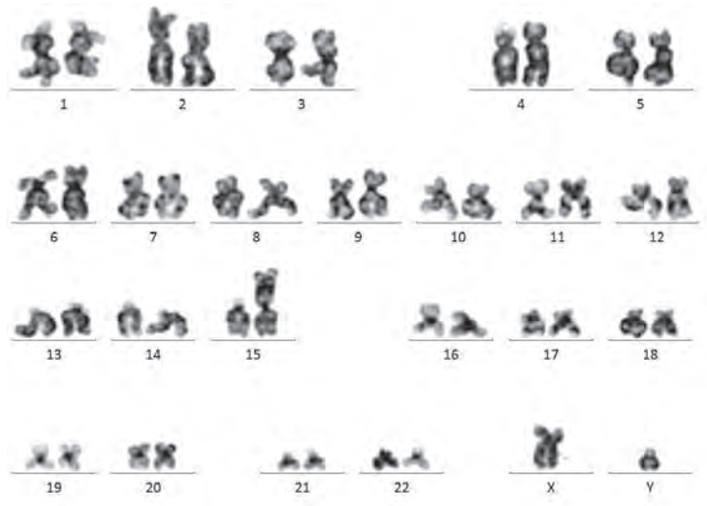


Рис. 2. При СЦИ выявлена jt1q с хромосомой 15 (der(15)t(1;15)(q12;p11))

Талько А.В., Дубов В.С., Дубов С.К.

КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ CAR-T-ТЕРАПИИ: ОТ Ph- К Ph+

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»

Введение. Терапия рецидивирующего острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) представляет собой сложную задачу, требующую тщательной молекулярно-генетической диагностики. Клональная эволюция опухоли приводит к появлению новых мутаций, в частности филадельфийской хромосомы, влияет на прогноз, тактику терапии, которые нельзя недооценить.

Цель работы. Описание редкого клинического случая эволюции ОЛЛ с приобретением филадельфийской хромосомы (Ph) во втором рецидиве после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T).

Материалы и методы. Описание наблюдения за пациентом с Ph-негативным ОЛЛ, у которого спустя 8 лет ремиссии развился поздний рецидив ОЛЛ, успешно пролеченным комбинированной иммунохимиотерапией, консолидированный CAR-T. Спустя 7 месяцев — развитие 2-го рецидива и впервые выявлена Ph+. Проведение иммунной терапии блинотумомабом в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), последующим выполнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволило достичь МОБ негативной ремиссии.

Результаты и обсуждение. Дебют острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) B-II вариант в 2014 году. Индукция ремиссии по программе R-Hyper-CVAD, 8 курсов. Достигнута ремиссия. 1-й поздний рецидив зафиксирован через 10 лет — в январе 2024 года. Терапия по бортезомиб-содержащей программе, после 2-х курсов достигнута полная МОБ-негативная ремиссия. Проведена консолидация анти-CD19 CAR-T. 2-й рецидив зафиксирован через 7 месяцев. Терапия бортезомиб + дексаметазон + митоксантрон + винкристин + венетоклакс 1 курс. Ремиссия не достигнута. Согласована госпитализация в гематологический центр г. Новосибирска. При обследовании в миелограмме 77%, по данным проточной цитометрии — 70%, иммунофенотип соответствует ранее выявляемому клону B-II common. С 07.03.25 начата терапия блинатумомабом. С 16.03.25 — лихорадка, нарастание лейкоцитоза в крови до 16×10⁹/л (бластемия 46%). Констатирована прогрессия заболевания. Получены результаты стандартного цитогенетического исследования — выявлена транслокация 9:22. Начат прием иматиниба. На 28-й день терапии блинатумомабом в миелограмме 04.2025 бласты не выявлены, при проточной цитометрии МОБ+ 0,01%, ПЦР BCR-ABL 0,03%. С 23.04.25 кондиционирование по программе флударабин/бусульфан. 29.04.2025: алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора. Приживление трансплантата на день +19. С июля 2025 г. назначен прием дазатиниба в связи с персистенцией BCR-ABL. На момент описания случая у пациента сохраняется полная МОБ-негативная ремиссия, полный донорский химеризм. Данный клинический случай демонстрирует редкое явление возможного селективного эффекта терапии на опухолевый клон, заключающийся в приобретении транслокации 9;22 как вторичного генетического события. Примечательно, что рецидив после CAR-T-терапии к $CD19^+$ оказался чувствителен к блинатумомабу, направленным на ту же мишень, что требует дальнейшего изучения вопроса использования блинотумомаба после CAR-T.

Заключение. Крайне важна полноценная молекулярно-генетическая диагностика при каждому рецидиве лейкоза. Сегодня алло-ТГСК после CAR-T-терапии остается единственным потенциально излечивающим вариантом для пациентов с рецидивирующим ОЛЛ.

Тараненко И.А.[1], Григорьева Е.В.[1], Буренкин А.А.[2], Пыхтеева М.В.[3], Трухина Д.А.[3], Кошеед И.В.[3], Момот Д.А.[2], Кудинов А.В.[1], Терехов С.С.[2], Мамаев А.Н.[1], Момот А.П.[1]

ФИБРИН-МОНОМЕР, ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ ФИБРИНА И D-ДИМЕР У БОЛЬНЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ, ИЗМЕРЯЕМЫЕ ПО ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

[1]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [3]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

Введение. Сепсис-ассоциированный ДВС-синдром относится к опасным для жизни осложнениям. Одними их критериев при диагностике этого синдрома принято считать уровень D-димера и продуктов деградации фибрина (ПДФ), представляющих более высокомолекулярные структуры. Предшествуют тем и другим образование фибрин-мономера (ФМ), являющегося следствием действия тромбина на фибриноген. Сепсис-ассоциированный ДВС-синдром относится к опасным для жизни осложнениям. Одними из критериев при диагностике этого синдрома принято считать уровень D-димера и продуктов деградации фибрина (ПДФ), представляющих более высокомолекулярные структуры. Предшествуют тем и другим образование фибрин-мономера (ФМ), являющегося следствием действия тромбина на фибриноген.

Цель работы. Изучить особенности нарастания производных фибриногена у больных с септическим ДВС-синдромом с использованием отечественных технологий.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы крови 11 пациентов, направленных для обследования в лабораторию патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул), а также 25 условно здоровых лиц контрольной группы. Объектом исследования являлась бедная тромбоцитами плазма, полученная из венозной крови. В работе использовали наборы реагентов: «TS-ПДФ», «TS-Фибрин-мономер» и «Тех-D-димер-АВТО» (производства фирмы «Технология-Стандарт», Россия) на основе применения современных автоматических коагулометров.

Результаты и обсуждение. В контрольной группе медианы (Me) содержания D-димера, ПДФ и ФМ были равны, соответственно 24,0 нг/мл (Q25–Q75 и ниже по обозначению — 15,0–36,0 нг/мл); 0,7 мкг/мл (0,4–1,1 мкг/мл) и 3,1 мкг/мл (2,5–4,0 мкг/мл). У больных с ДВС-синдромом Me первых двух маркеров составили 3147 нг/мл (710–4841 нг/мл); 2,3 мкг/мл (1,9–5,1 мкг/мл), 26,7 мкг/мл (13,9–66,4 мкг/мл), соответственно. Уровень ФМ у больных не отличался от контрольной группы ($p > 0,5$). В отличие от этого уровни D-димера и ПДФ с высокой степенью достоверности ($p < 0,0001$) отличались от контрольных значений. Отмечена корреляционная связь ($k = 0,54$; $p = 0,086$) между уровнями D-димера и ПДФ, хотя и статистически не значимая. Между содержанием D-димера и ФМ корреляционная связь не обнаружена ($k = 0,22$; $p = 0,51$). То же касалось связи между ПДФ и ФМ ($k = 0,13$; $p = 0,69$).

Заключение. Современные отечественные технологии, предназначенные для определения D-димера и ПДФ, дополняют друг друга и могут использоваться как для диагностики ДВС-синдрома (что принято в международных рекомендациях), так и контроля за лечением таких больных. Значимость выявления уровня ФМ для выявления активации коагуляции при сепсисе представляется сомнительной и предполагает дальнейшее изучение вопроса. Несмотря на увеличение уровней D-димера и ПДФ у пациентов с септическим ДВС, механизмы формирования данных маркеров значимо отличаются между собой, что объясняет отсутствие корреляционных связей между ними.

Тархова Е.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ТРОМБОЦИТОЗА В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Иркутская областная клиническая больница

Введение. Тромбоцитоз — это повышение тромбоцитов более 450×10^9/л. Может быть семейным, первичным (клональным), вторичным (реактивным). Регулируют тромбоцитопоэз ген *ТПО*, рецептор ТРО, кодируемый геном *c-mpl*. Семейный тромбоцитоз (СТ) — редкое генетическое заболевание. Статистика затруднена из-за редкости заболевания, гиподиагностики и основывается на описаниях отдельных семей или небольших когорт пациентов.

Цель работы. Необходимость оценки семейного анамнеза при изменениях в ОАК.

Материалы и методы. СТ имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Однако описан случай рецессивного заболевания. Мутации ТРО могут быть у более чем одного человека в семье через поколения. Пациентка, 35 лет, впервые у гематолога в 30–31 нед. беременности. Повышение тромбоцитов с 2012 г. не более 500×10^9/л. Беременность 3-я, роды 3-и, одноплодная. 1-е роды через ЕРП в 2011 г. Дочь. Через 1 мес. в ОАК анемия 77 г/л, л 53×10^9/л, бластоз до 9%, мон. до 15%. Печень +7, селезенка 8–9 см. Выставлен диагноз: Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. ПХТ (без эффекта). Учитывая плохой прогноз заболевания, отсусттвие родственно совместимого донора, проведена ТКМ от HLA совместимого неродственного донора. Далее в ОАК тромб $(656–1400)\times10^9$/л, в связи с чем до 2023 г. проводилась терапия тромборедуктин, гидрея. 2-е роды в 2015 г., через ЕРП. Сын. Через 1,5 мес. анемия 97 г/л, мон. 7–11%, л. 31×10^9, тромб до 900×10^9/л, печень +1,5, селезенка +6. Выставлен диагноз: Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз. Эссенциальный тромбоцитоз. До 2023 г: роаккутан, тромборедуктин, гидреа. С 2023 г. — АСК. В 2023 г. проведено секвенирование по Сенгеру: в экзоне 2 гена *THPO* обнаружена замена с 13G>A гетерозигота, приводящая к замене аминокислоты p.Glu5lys. Учитывая отсутствие клинической симптоматики, отмена АСК. Учитывая анамнез, женщине проведено секвенирование по Сэнгеру: в экзоне 2 гена *THPO* выявлена та же мутация. Доля мутантного аллеля 12%. В ОАК тромб $(522–434–503)\times10^9$/л. Коагулограмма в норме. Агрегация тромб с адреналином 46,80% (60,00–80,00) на фоне АСК150 мг до 36 нед. ЛДГ в норме. Мутации *JAK2, MPL, CALR* не выявлены. УЗИ ОБП селезенка 31 кв. см. Самопроизвольные индуцированные роды 39 недель 3 дня. После родов Hb 116 г/л, эр. $4,13\times10^{12}$/л, Ht 33,1, тр. 476×10^9/л, л. $9,03\times10^9$/л, ЛДГ 316 МЕ/л (0–250). Выписана с диагнозом: семейный тромбоцитоз. От трепанобиопсии отказалась. 3-и роды. Дочь. В ОАК Hb 172 г/л, эр. $5,12\times10^{12}$/л, Ht 51,5, л. $29,43\times10^9$/л, ф-ла: п/я — 7%, с/я — 54%, лф. — 31%, э — 2%, м. — 1%. УЗИ ОБП: начальная спленомегалия. Секвенирование полного экзома: выявлен гетерозиготный вариант в гене *THPO*, приводящий к замене аминокислоты в 5-й позиции белка и пропуску 3-го экзона (p.Glu5Lys). Консультация генетика. Заключение: эссенциальный тромбоцитоз, 1-й тип. Семейная форма. Наследуется аутосомно-доминантно, с риском повторения 50% при каждой беременности.

Результаты и обсуждение. Подавляющее большинство пациентов с ЭТ гетерозиготны, и тромбоцитоз у них выражен умеренно.

Заключение. Таким образом, понимание причины повышения тромбоцитов очень важно. При дифференциальной диагностике и при наличии тройного негатива (*JAK2, MPL, CALR*) необходимо рассмотреть тесты на обнаружение ТПО-мутаций, связанных с семейным ЭТ. Верный диагноз позволяет предупредить осложнения, улучшает прогноз, качество жизни и выживаемость пациентов.

Таштемиров Ф.Р.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ЗРЕЛЫЙ В-КЛЕТОЧНЫЙ ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (BIV ПО EGIL) У ПАЦИЕНТА СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ – ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Республиканский центр гематологии, Узбекистан

Введение. Зрелый В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) (В IV по классификации EGIL) является редким вариантом В-клеточных лимфоидных неоплазий и составляет менее 5% всех случаев ОЛЛ у взрослых. Иммунофенотип характеризуется экспрессией CD19, CD20, CD79a/b, поверхностных иммуноглобулинов и к/λ-цепей, что делает заболевание биологически близким к лейкозу/лимфоме Беркитта. Клиническое течение отличается агрессивностью, а данные о лечении пациентов старшей возрастной группы остаются ограниченными. Представляем редкое наблюдение зрелого В-ОЛЛ у 60-летнего пациента с сопутствующими заболеваниями.

Цель работы. Оценить клинические особенности, диагностические критерии, результаты иммунофенотипирования (ИФТ), цитогенетики, переносимость и эффективность терапии по схеме R-EPOCH у пациента старшей возрастной группы со зрелым В-ОЛЛ (В IV по EGIL).

Материалы и методы. Проведены анализ анамнеза, клинических данных, развернутых лабораторных показателей, аспирата костного мозга, проточной цитометрии, цитогенетики (кариотипирование и FISH), а также оценка переносимости и эффективности проведенных 6 курсов терапии R-EPOCH в условиях Центра гематологии.

Результаты и обсуждение. Пациент, 64 года, с июля 2024 года отмечал прогрессирующую слабость. При обследовании выявлены: анемия средней степени (Hb 98–99 г/л), тромбоцитопения до 31×10^9/л, бластемия (2% в периферической крови), в миелограмме — 78,6% бластов, отмечается выраженный полиморфизм: клетки разной формы и размеров (среднего и крупного), базофильная, узкая, вакуолизированная цитоплазма, содержащая жировые вакуоли. ИФТ костного мозга (26.07.2024): $CD19^+$ (94%), $CD20^+$ (92%), $CD79b^+$ (96%), $sIgM^+$ (87%), к+ (95%), HLA^-DR^+ (95%), $CD38^+$ (92%). Атипичные В-клетки — 84%. иммунофенотип соответствовал зрелому В-ОЛЛ (В IV). Цитогенетика: кариотип 46,XY; перестройки c-MYC, IGH, MLL, t(8;14), t(9;22) — не выявлены. С учетом возраста, коморбидного фона (ИБС, стенокардия II ФК, ГБ III, хронический панкреатит, остеохондроз, грыжа L2–L3) принято решение отказаться от высокоинтенсивных схем. Пациенту проведено 6 курсов R-EPOCH (26.07–15.12.2024). Только в первом и втором курсе потребовалась заместительная гемокомпонентная терапия. Далее у пациента терапия сопровождалась умеренной анемией, тромбоцитопенией 1-й степени, без значимых инфекционных осложнений. По данным костного мозга от 16.12.2024, полная костномозговая ремиссия. На момент последнего визита (05.12.2025) ремиссия сохраняется 1 год. Данное наблюдение демонстрирует успешность применения R-EPOCH как альтернативы высокоинтенсивным протоколам у пожилых пациентов с В IV ОЛЛ.

Заключение. Зрелый В-ОЛЛ у пациентов старшего возраста встречается крайне редко и часто осложняется тяжелой коморбидностью, что ограничивает использование интенсивных схем лечения. Представленный случай демонстрирует, что терапия R-EPOCH может быть эффективной и хорошо переносимой альтернативой для данной группы пациентов, приводя к достижению полной ремиссии. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения оптимальных схем терапии зрелого В-ОЛЛ у пожилых пациентов.

Таштемиров Ф.Р., Юнусова З.Д., Исхаков Э.Д., Оразханов Д.О., Абдурахманова Н.Р., Кодирова И.Т., Марданов А.К.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АЗАЦИТИДИНА И ВЕНЕТОКЛАКСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Республиканский центр гематологии, Узбекистан

Таблица. Общая характеристика пациентов

Характеристика	N = 50
Пол, n (%)	
Жен.	29.0 (58)
Муж.	21.0 (42)
Возраст, Median (Range)	62 (18 - 77)
Диагноз, n (%)	
ОМЛ *de novo*	44.0 (88)
ОМЛ, связанный с предшествующей миелодисплазией	5.0 (10)
Ph+ ОМЛ	1.0 (2,0)
Цитогенетические риски ELN 2022, (%)	
Благоприятный	10.0 (20)
Промежуточный	22.0 (44)
Неблагоприятный	18.0 (36)
Предшествующая терапия, (%)	
7+3	9.0 (20,45)
Aza-Ida-Ara C	10.0 (22,7)
Aza-Mito-Ara C	1.0 (2,27)
FLAG Ida	1.0 (2,27)
HIDAC	1.0 (2,27)
Aza+Ven, (%)	
1-я линия терапии	31.0 (62)
2/3 линия терапии	19.0 (38)
Бласты в костном мозге. Median (Range) (%)	51 (12-94)
Бласты в периферической крови. Median (Range) (%)	23 (0-87)
Лейкоциты. Median (Range) (%)	13 (1,2-388)

Введение. Комбинация азацитидина и венетоклакса (Aza + Ven) с 2020 года заняла важное место в терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), прежде всего у пациентов, не подходящих для интенсивной химиотерапии. В то же время накапливаются данные о высокой эффективности данной схемы и в более широкой популяции пациентов, включая лиц молодого возраста и пациентов с удовлетворительным соматическим статусом. Отдельный интерес представляет вопрос оптимальной длительности приема венетоклакса после достижения ремиссии с целью снижения токсичности без потери эффективности.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность и переносимость комбинации Aza + Ven у пациентов с ОМЛ в реальной клинической практике одного центра, а также проанализировать возможность сокращения длительности приема венетоклакса после достижения ремиссии.

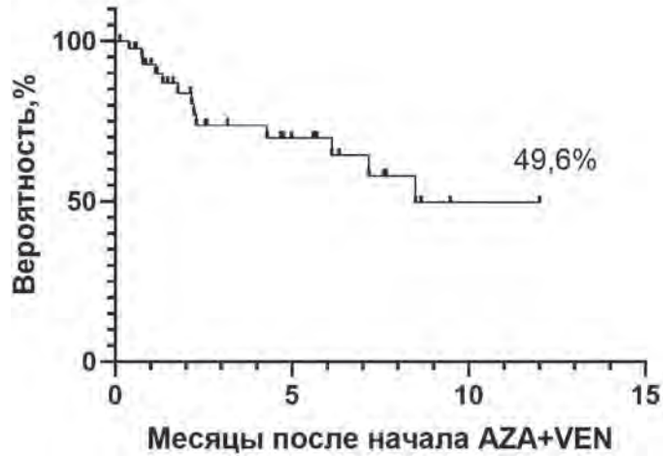


Рис. 1-летняя общая выживаемость

Материалы и методы. В анализ включены 50 пациентов с диагнозом ОМЛ, получавших терапию комбинацией Aza + Ven в Республиканском центре гематологии. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 18–77 лет); характеристика пациентов представлена в таблице. Комбинация Aza + Ven применялась в первой линии терапии у 31 пациента (62%), во второй или третьей линии — у 19 пациентов (38%). Стандартный протокол включал 28-дневные циклы азацитидина в дозе 75 мг/м² в дни 1–7 и венетоклакса в дозе 400 мг ежедневно в дни 1–28 с коррекцией дозы при одновременном применении азольных противогрибковых препаратов. У части пациентов, достигших костномозговой ремиссии (бласты <5%), в последующих циклах проводилось сокращение длительности приема венетоклакса до 14 или 7 дней.

Результаты и обсуждение. Применение комбинации Aza + Ven в первой линии терапии ассоциировалось с более благоприятными показателями выживаемости по сравнению с использованием данной схемы во второй и третьей линиях, независимо от возраста пациентов. Однолетняя общая выживаемость в общей группе составила 49,6% (рис.). У пациентов, достигших костномозговой ремиссии, сокращение длительности приема венетоклакса до 14 или 7 дней не сопровождалось потерей ответа. Во всех наблюдаемых случаях ремиссия сохранялась, что согласуется с опубликованными данными о возможности индивидуализации продолжительности терапии венетоклаксом после достижения ответа и потенциальном снижении гематологической токсичности.

Заключение. Комбинация Aza + Ven демонстрирует наибольшую эффективность при применении в первой линии терапии острого миелоидного лейкоза независимо от возраста пациентов. Сокращение длительности приема венетоклакса после достижения ремиссии не приводит к утрате ответа и может рассматриваться как безопасный подход для снижения токсичности и улучшения переносимости лечения. Полученные данные подтверждают возможность индивидуализации терапии и целесообразность использования Aza + Ven в более широкой популяции пациентов с ОМЛ. Для подтверждения этих наблюдений требуется дальнейшее накопление клинических данных и более длительное наблюдение.

Терехова А.Ю., Вовченко А.А., Манаенков Д.А., Поденок А.В., Данилова М.А., Богатырева Т.И., Галицына А.Б., Шуваев В.А., Фалалеева Н.А.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ), несмотря на индолентный характер течения и высокую чувствительность к первичной иммунохимиотерапии, считается неизлечимой у большинства пациентов. Наиболее сложную проблему представляют пациенты с POD24, гистологической трансформацией в агрессивный вариант лимфомы и большой опухолевой массой. Появление новых терапевтических вариантов поменяло стратегию и прогноз при рефрактерных формах и рецидивах ФЛ.

Цель работы. Представлено клиническое наблюдение пациентки 36 лет с рецидивирующим течением ФЛ.

Материалы и методы. Терапевтические варианты лечения ФЛ с рецидивирующим течением.

Результаты и обсуждение. В 2023 году по месту жительства был установлен диагноз фолликулярной лимфомы 3а цитологического типа с вовлечением всех групп периферических, медиастинальных, забрюшинных, абдоминальных (BULKY) лимфатических узлов, селезенки, брюшины, костного мозга, асцитом, плевритом, IVAX стадия, FLIPI 2. Инициально проведено 6 курсов лекарственной терапии по схеме CHOP, с достижением полного метаболического ответа, моноклональные антитела отменены в связи с развитием инфузионной реакции на 1-м введении ритуксимаба. Спустя 6 месяцев развился ранний рецидив в исходных очагах поражения с распространением на печень. Пациентка обратилась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в феврале 2024 года, пациентка рассматривалась как кандидат на проведение высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при условии достижения противоопухолевого ответа, однако было установлено прогрессирование после 2 курсов индукционной терапии по схеме DHA-C. В дальнейшем удалось достичь стабилизации заболевания при использовании бендамустина в сочетании с леналидомидом. 25.09.2025 проведена терапия CAR-T-клетками, модифицированными против опухолевой ткани, экспрессирующей CD19, была достигнута стабилизация заболевания. С января по февраль 2025 г. применяли обинутузумаб в сочетании с различными схемами химиотерапии без достижения ответа. Учитывая резистентность лимфомы к предшествующему лечению, единственной возможной лечебной опцией представлялась терапия CD20×CD3 биспецифическими антителами. Было проведено 3 цикла терапии препаратом мосунетузумаб, зафиксировано частичное уменьшение размеров всех групп лимфатических узлов, вместе с тем отмечен рост опухолевых образований в печени. При морфологическом исследовании трепанобиоптата опухолевого очага печени установлена трансформация фолликулярной лимфомы в крупноклеточную В-клеточную лимфому. С учетом трансформации ФЛ проведено 2 курса терапии по схеме Dexa-BEAM, достигнут полный метаболический ответ. С 23.09.2025 проведено предтрансплантационное кондиционирование в режиме Flu/Bu8. Выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого по генам HLA-системы родственного донора. Посттрансплантационный период на +35Д осложнился оРТПХ ЖКТ I ст. с диарейным синдромом. Полный донорский химеризм отмечен к +28 дню.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует, что использование современных лечебных методов способно менять прогноз и делает обнадеживающими результаты лечения для самой сложной группы пациентов с ФЛ.

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М., Бидерман Б.В., Судариков А.Б.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НОДАЛЬНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ С ИММУНОФЕНОТИПОМ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ Т-ХЕЛПЕРОВ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодальные Т-клеточные лимфомы с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов (НТКЛ-Tfh) как самостоятельная нозологическая форма в классификации Всемирной организации здравоохранения выделена относительно недавно. К НТКЛ-Tfh были отнесены три нозологические формы: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ), фолликулярная Т-клеточная лимфома (фТКЛ-Tfh) и периферическая Т-клеточная лимфома с фенотипом фолликулярных Т-хелперов неуточненная (нНТКЛ-Tfh). В связи с редкостью патологии (1% от всех неходжкинских лимфом) проведение проспективного исследования на большой когорте пациентов имеет существенное ограничение. Применение стандартных режимов лечения по программам CHOP/CHOEP согласно Российским клиническим рекомендациям и зарубежным данным (NCCN, ESMO) позволяет достичь не более 20% 5-летней выживаемости без прогрессирования. При развитии рецидива или рефрактерного течения заболевания общая 5-летняя выживаемость составляет не более 10%. При НТКЛ-TFH среди повторяющихся эпигенетических мутаций обнаружены: *TET2, DNMT3A, IDH2*, влияющие на эпигенетические регуляторы, а также способствующие аберрантному метилированию ДНК и химиорезистентности.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность нового протокола химиотерапии (CHEP + азацитидин + леналидомид) в терапии первой линии НТКЛ-Tfh.

Материалы и методы. В проспективное исследование по оценке эффективности и токсичности нового протокола лечения CHEP + азацитидин + леналидомид (протокол ЛЭК № 188) включено 10 пациентов с верифицированным диагнозом НТКЛ-Tfh (*4* мужчин, 6 женщин). Медиана возраста — 62 года (51–*76*), стадии I–II — 20%, III–IV — 80%, медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 12 месяцев (диапазон 1–*24* месяца). Молекулярно-генетический профиль пациентов: мутации *TET2* — *40*%, *RHOA* — 30%, *DNMT3A* — 10%, *IDH2* — 20% (табл.). Протокол лечения включал 6 последовательных курсов и поддерживающую терапию леналидомидом после окончания лечения. Первичная конечная точка — достижение полного ответа (ПО).

Результаты и обсуждение. В данной работе представлен собственный опыт лечения пациентов с НТКЛ-Tfh по новому протоколу CHEP + азацитидин + леналидомид в первой линии. Гематологическая токсичность: нейтропения 3-й и 4-й степени (75%). Негематологическая токсичность: констипация — 50%, диспептические явления — 25%. У 10 пациентов частота полного ответа после проведенных 2-х курсов терапии составила 100%, подтвержденного результатами ПЭТ-КТ. Из 10 пациентов одному выполнена аллогенная трансплантация костного мозга (наличие признаков миелодисплазии), одному пациенту выполнена аутологичная трансплантация (МПИ >*4*). Живы все 10 пациентов, в ремиссии заболевания 9 из 10 пациентов (1 ранний рецидив). Двухлетняя ОВ составила 100%, БСВ 90% (рис.).

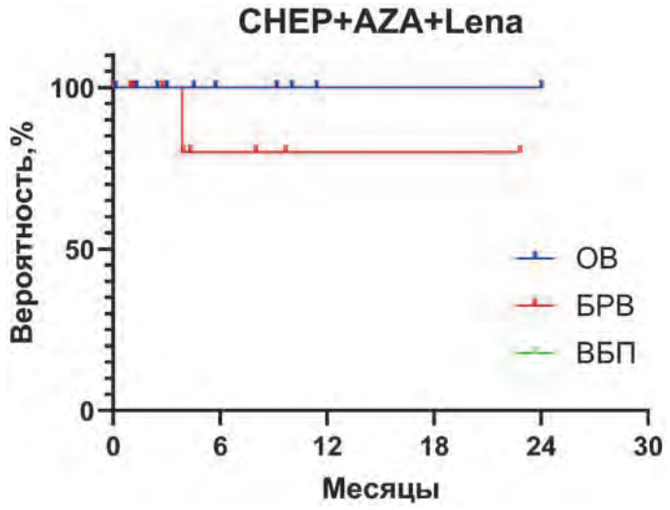


Рис. Двухлетняя ОВ и БСВ

Заключение. Предварительные результаты демонстрируют высокую эффективность (100% ПО после 2 курсов) и приемлемый профиль токсичности комбинированного режима CHEP + AZA + Lena в первой линии терапии НТКЛ-Tfh. Использование гипометилирующих агентов (ГМА) совместно со стандартной химиотерапией в первой линии терапии позволило улучшить общую выживаемость пациентов с НТКЛ-Tfh.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика		Количество пациентов	%
N пациентов		10	100
Пол	Муж	4	40
	Жен	6	60
Возраст	Медиана	62	
	Разброс	51–76	
ECOG	0–1	6	60
	>1	4	40
Ст. Ann Arbor	1–2	2	20
	3–4	8	80
Тип ПТКЛ-Tfh	АИТЛ	8	80
	фПТКЛ	0	0
	нПТКЛ	2	20
Mut	*TET2*	4	40
	DNMT3A	1	10
	IDH2	2	20
	RHOA	3	30

Терехова Е.О., Горенкова Л.Г.

ПОДКОЖНАЯ ПАННИКУЛИТ-ПОДОБНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, ОСЛОЖНЕННАЯ ВТОРИЧНЫМ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫМ СИНДРОМОМ: ОТЧЕТ О ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома (ППТКЛ) — редкая патология, не превышающая 1% от всех неходжкинских лимфом, характеризующаяся разнонаправленным течением: от индолентных до агрессивных форм. ППТКЛ проявляется множественными рецидивирующими подкожными узлами и эритематозными бляшками, в 17–20% случаях осложняется развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС), который снижает 5-летнюю общую выживаемость вдвое. Стандартная терапия не разработана. Современные подходы к лечению включают системную химиотерапию (ХТ), иммуносупрессивные препараты

Рис. 1. Поражение подкожной жировой клетчатки и кожи у пациентки С., 34 лет, при поступлении

Рис. 2. Регресс образований в ранее выявляемых локализациях после 1 месяца терапии ЦсА у пациентки С., 34 лет

и лучевую терапию. Показано, что при применении ХТ частота полного ответа составляет всего 28,7%.

Цель работы. Описать два клинических случая ППТКЛ.

Материалы и методы. Два клинических случая ППТКЛ в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. В НМИЦ гематологии в 2025 году наблюдались две пациентки с ППТКЛ, осложненной вторичным ГФС. Пациентка С., 34 лет, поступила в апреле 2025 года с генерализованными подкожными образованиями, лихорадкой до 39 °С. Кожа над уплотненной подкожной жировой клетчатки (ПЖК) была гиперемирована, с многочисленными воспалительными изменениями, корками и трещинами (рис. 1). В анамнезе отмечался временный эффект от приема преднизолона (от 30 до 90 мг/сут). При поступлении состояние было тяжелым, обусловленное критериями вторичного ГФС: трехростковая цитопения (лейкоциты $1{,}45\times10^9$/л, гемоглобин 66 г/л, тромбоциты 80×10^9/л), повышение ЛДГ (2965 Ед/л), ферритина (35 453 нг/мл), триглицеридов (9,3 ммоль/л) и трансаминаз (АСТ до 700,6 Ед/л, АЛТ до 300 Ед/л), гипофибриногенемия (0,39 г/л) и гипоальбуминемия (19 г/л). Пациентка Б., 54 лет, поступила в октябре того же года в тяжелом состоянии с аналогичными кожными проявлениями и множественными инфекционными осложнениями (сепсис, вызванный *C. striatum*, пневмония сочетанной этиологии (*P. jirovecii, L. pneumophilia, S. maltophilia*))(рис. 3). При поступлении были также выявлены критерии ГФС: гемоглобин 69 г/л, тромбоциты 108×10^9/л; повышение активности ЛДГ (2905 Ед/л), ферритина (22 471 нг/мл), АСТ и АЛТ (120 и 250 Ед/л), триглицеридов (6,8 ммоль/л), снижение уровня альбумина (27 г/л), фибриногена (1,1 г/л). Диагноз ППТКЛ как в первом, так и во втором случае был верифицирован по результатам гистологического и молекулярно-генетического исследования биоптата ПЖК и кожи. С учетом тяжелого общего состояния одновременно в двух случаях была назначена менее токсичная терапия по сравнению с высокодозной ХТ: иммуносупрессивная терапия циклоспорином (ЦсА) в начальной дозе 4 мг/кг/сут. с последующим снижением до 2 мг/кг/сут. (прием продолжается по настоящее время), а также дексаметазон в дозе 10 мг/м²/сут. с постепенным снижением и полной отменой в течение двух месяцев. На фоне лечения отмечен значительный регресс ранее выявленных изменений (рис. 2, 4), а также нормализация показателей крови. Срок наблюдения 9 месяцев.

Заключение. Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность применения ЦсА у пациентов с ППТКЛ, осложненной вторичным ГФС, что указывает на необходимость осторожного подхода к назначению высокоагрессивных схем лечения.

Рис. 3. Поражение подкожной жировой клетчатки и кожи у пациентки Б., 54 лет, при поступлении

Рис. 4. Регресс образований в ранее выявляемых локализациях после 1 месяца терапии ЦсА у пациентки Б., 54 лет

Терпигорев А.С., Куцакина Д.А., Агеев А.А., Попова Л.В.

ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГОМОЦИСТИНУРИЕЙ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Введение. Гомоцистинурия (ГЦУ) — редкое врожденное нарушение обмена, вызванное полиморфизмами генов ферментов метаболизма гомоцистеина. Классическая ГЦУ проявляется широким спектром патологий, прежде всего артериальными и венозными тромбозами, то есть является тромбофилией. Согласно клиническим рекомендациям, препаратами первой линии при венозных тромбоэмболических осложнениях (ВТЭО) являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), однако ряд специалистов считает, что непрямые антикоагулянты (варфарин) более эффективны при лечении ВТЭО у пациентов с ГЦУ.

Цель работы. Оценить эффективность антикоагулянтной терапии у пациента с ГЦУ, тромбозом глубоких вен и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА).

Материалы и методы. Мужчина с 3 до 18 лет наблюдался с диагнозом ГЦУ, эпизодов ВТЭО не было. После 18 лет специфической терапии не получал. В 24 года госпитализирован с жалобами на отек и боль в правой нижней конечности, диагностирован окклюзионный тромбоз вен справа: берцовых, подкошенной вены, без признаков флотации. Назначена антикоагулянтная терапия — ривароксабан в рекомендуемых дозах. Со слов пациента, улучшения не было. Спустя 1,5 месяца появилась одышка при умеренных физических нагрузках, боль в правой половине грудной клетки, в связи с чем экстренно госпитализировался. При осмотре: Отеки, правой ноги — до уровня ср/3 бедра. Сколиотическая осанка. Воронкообразная деформация грудной клетки. Плосковальгусная деформация стоп. Дыхание ослабленное во всех точках аускультации, ЧДД — 18/мин. АД — 170/115 мм рт. ст., ЧСС — 84 уд/мин. По данным лабораторных методов исследования: АЧТВ — 47,6 сек (25,0–36,5); ПВ — 21,2 сек (9,4–12,5); фибриноген — 4,14 г/л (2,00–3,93), D-димер — 2733,0 нг/мл (0,0–230,0). По данным КТ органов грудной клетки с контрастным усилением: ТЭЛА нижнедолевой ветви левой легочной артерии. По данным УЗДГ вен нижних конечностей: эхопризнаки тромбоза передней большеберцовой вены, глубокой бедренной вены, общей бедренной вены правой нижней конечности. Пациенту назначен фондапаринукс натрия (10 мг/сут. п/к), варфарин с подбором дозы, обеспечивающей поддержание МНО на уровне 2,0–3,0, витамины B_9, B_{12}. Через неделю достигнут целевой уровень МНО (2,8), в связи с чем фондапаринукс был отменен.

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение — одышка, боль и отек ноги уменьшились. При амбулаторном контроле показателей через неделю после выписки: МНО — 2,12; B_9 — 11,5 нг/мл (3,1–20); B_{12} — 128,58 пг/мл

(208–964); гомоцистеин (ГЦ) — 50 мкмоль/л (4,5–15). Учитывая отсутствие должного ведения пациента до момента данной госпитализации, можно предположить, что пациент имел дефицит перечисленных витаминов и высокий уровень ГЦ в момент возникновения ВТОЭ. Возможно, это также объясняет неэффективность назначенной ранее антикоагулянтной терапии (ривароксабан).

Заключение. Клинический случай демонстрирует неэффективность ривароксабана у пациента с ГЦУ на фоне выраженной гипергомоцистеинемии. Пациенты с ГЦУ требуют комплексного лечения ВТЭО с обязательным назначением витаминов B_9 и B_{12}, поскольку высокий уровень ГЦ может способствовать как развитию ВТЭО, так и снижению эффективности ПОАК.

Тихомиров Д.С.[1], Королева Д.А.[1,2], Щецова О.О.[1], Игнатова Е.Н.[1], Костина И.Э.[1], Туполева Т.А.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИБАВИРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРТОПНЕВМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦНС

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

Введение. Ортопневмовирус (ОПВ) может вызывать тяжелые инфекционные осложнения у пациентов с лимфопролиферацией. Летальность при ОПВ-инфекции достигает 43% и зависит от множества факторов: локус поражения, цитопения, миелоаблативный режим кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Цель работы. Представить опыт успешного применения рибавирина у пациента с В-клеточной лимфомой ЦНС и ортопневмовирусной инфекцией.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение. Больной С., 56 лет, с первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС. В 2024 г проведено 4 курса ПХТ по протоколу «CNS-2021».

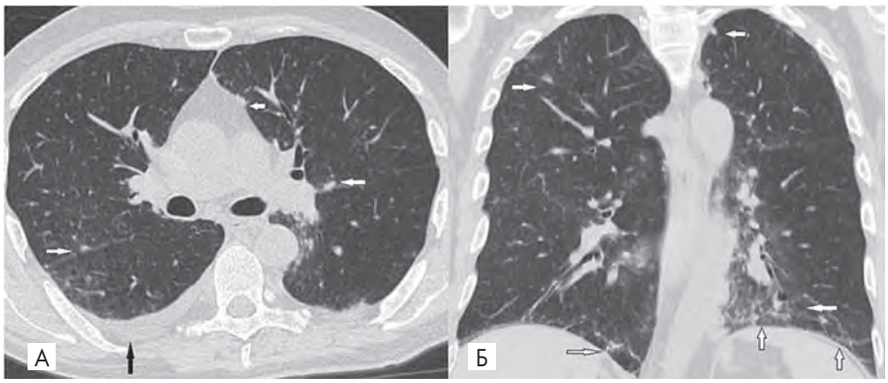


Рис. 1. КТ-сканы легочной ткани в аксиальной (А) и фронтальной (Б) проекциях. В обоих легких отмечается появление новых очагов, увеличение размеров ранее существовавших, увеличение выраженности и распространенности альвеолярно-интерстициальных изменений (белые стрелки), появление жидкости в правой плевральной полости (черная стрелка) — динамика отрицательная (дата 08.04.2024)

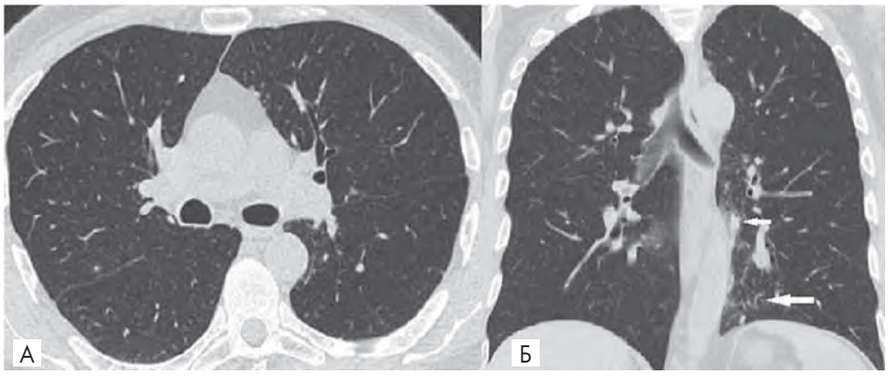


Рис. 2. КТ-сканы легочной ткани в аксиальной (А) и фронтальной (Б) проекциях. Выраженная регрессия очагово-интерстициальных изменений в легких. Остаточные изменения обозначены стрелками — динамика положительная (дата 08.05.2024)

Результаты и обсуждение. В послекурсовом периоде: острое почечное повреждение, фебрильная лихорадка, двухсторонняя пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Выполнена фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), по данным микробиологического исследования — ДНК *P. jirovecii*. Проводилась терапия ко-тримоксазолом, микафунгином без выраженного эффекта — сохранялась фебрильная лихорадка, ОДН, отмечалось дальнейшее нарастание провоспалительных маркеров. При контрольной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) констатирована отрицательная динамика в течении двухсторонней пневмонии (рис. 1). По данным повторного микробиологического исследования жидкости БАЛ — отрицательные результаты, в том числе на наличие ДНК *P. jirovecii*. Больному последовательно проводилась эскалация противомикробной терапии (были добавлены меропенем, моксифлоксацин, линезолид, ганцикловир, амфотерицин В, азитромицин, полимиксин В). Учитывая агрессивное течение, высокий риск прогрессирования и необходимость продолжения лечения основного заболевания, 2–4-й курсы ПХТ проводились без метотрексата на фоне имеющихся инфекционных осложнений. Сохранялась зависимость от кислородной поддержки, фебрильная лихорадка. При комплексном обследовании в мазке со слизистой носоглотки была выявлена РНК ОПВ, к терапии добавлен рибавирин. В течение суток впервые отмечалось снижение температуры тела до субфебрильных значений с достижением нормотермии к 3-му дню. Отмечен регресс дыхательной недостаточности и положительная динамика по данным КТ ОГК (рис. 2). Учитывая выраженный эффект на фоне рибавирина, ОПВ можно считать ведущим этиологическим фактором инфекционных осложнений у данного больного. В настоящее время у больного сохраняется полная ремиссия основного заболевания при сроке наблюдения 17 месяцев.

Заключение. Ортопневмовирусная инфекция — тяжелое инфекционное осложнение, которое может возникнуть в ходе программного лечения лимфопролиферативного заболевания. Необходимость лабораторного подтверждения этиологии поражения органов дыхания не вызывает сомнений. Своевременное выявление характерных рентгенологических признаков интерстициального поражения легочной ткани — залог успешной ранней диагностики вирусной пневмонии. Однако неспецифичность выявляемых симптомов непременно требует клинико-лабораторного подтверждения. Показана высокая эффективность рибавирина при лабораторно подтвержденном поражении легких ортопневмовирусом даже без применения внутривенного иммуноглобулина.

Токарева И.П.[1], Беляева Е.Л.[2], Колосков А.В.[2]

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСТВОРИМОГО Р-СЕЛЕКТИНА И АНТИГЕНА ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РОДАХ И У БОЛЬНЫХ СЕПСИСОМ

[1]СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; [2]ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России

Введение. У значительной части пациентов с сепсисом тромботические осложнения не развиваются, что свидетельствует о наличии действенных компенсаторных механизмов. С целью определения особенностей работы регуляторных систем гемостаза для сопоставления выбрана модель физиологической адаптации — срочные роды.

Цель работы. Сопоставить показатели растворимого Р-селектина и антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) при физиологических родах и у больных сепсисом.

Материалы и методы. В исследование включено 20 больных сепсисом женского пола с количеством тромбоцитов в крови более $50{\times}10^9$/л, протекающим без тромботических событий, и 20 беременных женщин с физиологически протекавшей беременностью, завершившейся срочными родами без осложнений, забор крови у которых выполняли в начале родовой деятельности. Оценку показателя vWF:Ag выполняли на анализаторе «CS-2000» (Sysmex, Япония) (реагенты Innovance (Siemens, Германия)). Для исследования показателя растворимого Р-селектина использовали тест-системы ReyBiotech (ReyBiotech, США) на анализаторе Infinite®F50 (Tecan, Англия). Для проведения статистического анализа применяли программу IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., (США)). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Данные в тексте представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты и обсуждение. Медиана показателя растворимого Р-селектина в группе рожениц была статистически значимо ниже по сравнению с таковой в группе больных сепсисом (904,1 нг/мл [556,375–1078,55] и 1152 нг/мл [1081,0–1187,5]; $p < 0{,}001$). Между медианами показателя vWF:Ag в группе больных сепсисом и группе рожениц статистически значимых различий обнаружено не было (358,5% [315,3–422,125] и 342,3% [252,4–412,1]; $p = 0{,}265$). Высокие значения показателя растворимого Р-селектина при сепсисе указывают на активацию механизмов, которые потенцируют как воспаление, так и тромбоз. В группе беременных женщин значения показателя растворимого Р-селектина не только значимо ниже в сравнении с группой больных с сепсисом, но и варьируют в широком диапазоне. Значения vWF:Ag в обеих группах свидетельствуют о высоком тромботическом потенциале, который, однако, не повлек за собой тромбоз.

Заключение. Полученные результаты исследования позволяют сделать вывод о различном характере активации системы гемостаза в условиях системной воспалительной реакции и при физиологических родах и наличии ранее не описанных компенсаторных механизмов предотвращения тромбозов.

Токарева Н.С., Кожемяко О.В., Хомичук Т.В., Юрьева Е.Н.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ПОСТДОНАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И КОНТИНГЕНТА ЛИЦ, У КОТОРЫХ ОНИ РЕГИСТРИРУЮТСЯ, В КГБУЗ «КСПК»

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» Министерства здравоохранения Хабаровского края

Введение. Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 31 мая 2023 года № 901 в Единую базу данных необходимо вносить информацию об осложнениях у доноров в связи с донацией. За истекший период в регистрационные формы внесены сведения о 126 осложнениях в КГБУЗ «КСПК».

Цель работы. С целью анализа постдонационных осложнений и их причин нами проведен опрос доноров на тему «Самочувствие после донации».

Материалы и методы. Опрос прошли 887 человек. Из них 58% — мужчины и 42% — женщины. Около 70% опрошенных — в возрасте от 25 до 45 лет. Большинство опрошенных являются регулярными донорами (71% респондентов сдавали кровь и/или ее компоненты 6 и более раз).

Результаты и обсуждение. Только 11% опрошенных доноров подтвердили, что испытывали плохое самочувствие после донации. При этом значительное большинство (59%) доноров сообщили, что испытывали его лишь однажды и 52% — только после первой донации. Основная масса респондентов испытывала плохое самочувствие во время (18%) и в течение 5 минут после (40%) донации. 23% опрошенных испытывали недомогание через 5–30 минут после донации и 18% — спустя 30 минут и более. Большинство доноров, испытывавших плохое самочувствие, ощущали слабость (32%), головокружение (30%), потемнение в глазах (22%). Только у 8% из них произошел обморок (что составило 1% от всех респондентов). У 6% лиц ухудшение самочувствия после донации сопровождалось тошнотой. И по 0,4% испытывали боли в животе или в груди. Помощь медицинских работников потребовалась менее чем половине доноров с плохим самочувствием (46%). При этом большинству из них было достаточно приведения в горизонтальное положение (50%) и вдыхания паров нашатырного спирта (40%) и лишь 10% потребовалось введение лекарственных препаратов. Оценивая возможную причину плохого самочувствия после донации, доноры указывают недостаток сна (36%), стрессовые ситуации в течение суток до и/или после донации (33%), отсутствие завтрака перед донацией (24%). Для женщин играет роль осуществление донации во время и в течение 3 дней после менструации (эту причину указали 8% женщин). Кроме того, 1,7% доноров признались, что испытывали плохое самочувствие и до донации, однако скрыли это от проводившего освидетельствование врача-трансфузиолога. При анализе контингента лиц, испытывавших плохое самочувствие после донации, установлено, что 68% из них — женщины, преимущественно в возрасте от 25 до 35 лет (42%), сдавшие кровь от 2 до 5 раз (50%). Среди лиц, чье ухудшение самочувствия имело наиболее выраженные проявления (обморок, необходимость введения лекарственных препаратов), тоже преобладают женщины (58 и 67% соответственно).

Заключение. Из проведенного опроса можно сделать вывод, что с целью профилактики постдонационных осложнений особое внимание медицинскому персоналу учреждения Службы крови стоит уделять донорам-женщинам, имеющим небольшой донорский опыт, а также для всех доноров проводить просветительскую работу на тему подготовки к донации и охранительному режиму после кроводачи. С данной целью разработана памятка, перед акциями в коллективах проводятся лекции (в 2025 г. проведено 17 лекций, приняли участие 1375 человек).

Токмакова А.А., Дудина Г.А., Губкин А.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РЕЖИМОВ КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»

Введение. Поддерживающая терапия — стандарт лечения множественной миеломы (ММ) для пролонгации ремиссии и улучшения выживаемости. В реальной клинической практике, особенно у пациентов высокого цитогенетического риска (ВЦР), отсутствуют прямые

сравнительные данные об эффективности и безопасности ключевых режимов (даратумумаб, леналидомид, бортезомиб) после индукционной терапии.

Цель работы. Сравнить эффективность (по критериям MRD-статуса) и безопасность поддерживающей терапии даратумумабом, леналидомидом и бортезомибом у пациентов с ММ с фокусом на субпопуляцию высокого цитогенетического риска.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных клинического регистра МКНЦ им. А.С. Логинова. В анализ включены две когорты: 1) общая популяция 1-й линии (n = 334) для оценки индукционного ответа; 2) выборка пациентов с верифицированным цитогенетическим профилем, получавших ПХТ (n = 115) по схеме VCD в первой линии для сравнительного анализа последующей терапии. Исходная популяция регистра (N = 380): средний возраст 74 года, выполнение аутоТГСК (2024–2025 гг.) составила 23,16% (n = 88). Пациенты, не достигшие ОхЧР, продолжили лечение второй линией терапии. Пациенты, с зафиксированной ОхРР или ПО (n = 78) разделены на группы консолидирующей терапии даратумумабом, леналидомидом, бортезомибом. Критерии эффективности ПХТ: иммунохимический ответ, частота достижения MRD-негативности (проточная цитометрия, чувствительность 10^{-5}) и время до ее потери. Токсичность оценивали по CTCAE v5.0. Использовались логистическая регрессия и метод Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Ответ на индукцию (n = 115): полная ремиссия — 15,6% (n = 18), ОхЧР — 32,1% (n = 37), ЧР — 22% (n = 26). Общий ответ (≥ЧР) — 69,7%. Характеристика когорты ПХТ (n = 115): по данным FISH ВЦР выявлен у 39 пациентов (33,9%). Сравнительная эффективность ПХТ: выявлена значимая ассоциация консолидирующей терапии даратумумабом с достижением MRD-негативного статуса (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,9–3,3). В субпопуляции ВЦР (n = 39) доля MRD-негативных ответов на фоне даратумумаба достигла 44% (p < 0,01 vs. контроль). Медиана времени до потери MRD-статуса была на 16,1 мес. длиннее в группе даратумумаба. Безопасность: профили токсичности различались: нейтропения 3–4 ст. — 28% (леналидомид), периферическая нейропатия 2–3 ст. — 22% (бортезомиб). В группе даратумумаба преобладали инфузионные реакции и цитопения 1–2 ст. Общая частота отмены терапии — 12%.

Заключение. 1. Первая линия терапии позволяет достичь общего ответа (≥ЧР) у 66,1% пациентов, что формирует основу для последующего углубления ответа на этапе ПТ. 2. Использование моноклональных антител (даратумумаб) значимо повышает частоту достижения MRD-негативности (ОШ 2,5) и длительность ее сохранения (+16,1 мес.), демонстрируя максимальную эффективность в субпопуляции ВЦР (44% MRD-негативности). 3. Токсичность ПТ имеет четкие класс-специфичные различия и является управляемой (отмена 12%), что требует индивидуального выбора режима с учетом профиля риска пациента. 4. Результаты обосновывают двухэтапный подход: индукция с последующей персонализированной ПТ на основе цитогенетического риска и переносимости.

Торопова И.Ю., Дылинов И.Л.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ г. ЯРОСЛАВЛЯ

Ярославская областная клиническая больница

Введение. Лечение больных с гемобластозами невозможно без сосудистого доступа. Он обеспечивается благодаря центральному венозному катетеру (ЦВК). Существует ряд осложнений, возникающих как во время самой манипуляции, так и при использовании ЦВК.

Цель работы. Оценить частоту и спектр осложнений, связанных с установкой ЦВК у гематологических больных ЯОКБ.

Материалы и методы. В исследование включены 232 пациента, которым выполнена установка ЦВК с сентября 2024 г. по ноябрь 2025 г. 110 мужчин и 122 женщины. Возраст 27–78 лет (Me — 52,5 года). Показаниями для установки ЦВК были: химиотерапия с глубокой цитопенией, антибиотикотерапия, гемотрансфузии, сеансы экстракорпоральной обработки крови. Устанавливались полиуретановые нетуннелируемые ЦВК (14 G). Регистрировали ранние (пункция артерии, пневмоторакс, гематома/кровотечение, реакция на анестетик, аритмии) и отсроченные осложнения (инфильтрат/тромбофлебит, катетер-ассоциированную инфекцию (КАИК), самоудаление катетера, экстравазация, боль в грудной клетке после удаления ЦВК).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения выполнено 232 установки ЦВК: внутренняя яремная вена — 209, бедренная — 3, подключичная — 11. С целью определения позиции дистального конца ЦВК использовали расчетный метод глубины установки ЦВК, рентгенологический и УЗ-метод. Выявлены ранние осложнения: пункция артерии — 11 (6,82%), пневмоторакс — 2 (1,24%), гематома/кровотечение — 7 (4,34%), реакция на анестетик — 2 (1,24%), аритмии — 1 (0,62%) и отсроченные: инфильтраты/ флебиты — 14 (7,98%), КАИК — 18 (10,26%); самоудаление — ЦВК 3 (1,71%); экстравазация — 2 (1,14%); боль в грудной клетке после удаления ЦВК — 2 (1,14%); нарушение ритма — 1 (0,57%). В таблице 1 представлены виды полученных осложнений. Выявлено 33 случая КАИК. Гр (-) — 6,8% (n = 22); Гр (+) — 3,84% (n = 1); роста грибов рода *Candida* spp. *и Aspergillus* не выявлено. Из Гр (+) *St. epidermidis* — 1,86% (n = 6) и *Enterococcus* spp. — 0,93% (n = 3); Гр (-) *Klebsiella pneumonae* — 4,65% (n = 15), *Acinetobacter baumanii и Ps. Aeruginoza* — 0,93% (n = 3). В таблице 2 представлен спектр возбудителей у пациентов с ЦВК.

Заключение. Установка ЦВК выполняется под УЗ-контролем лишь с апреля 2025 года. Необходимо соблюдение правил асептики во время установки и эксплуатации ЦВК. Для больных, требующих проведения кратковременных курсов ПХТ, внедряем в практику установку катетеров средней длины.

Таблица 1. Ранние и отсроченные осложнения

Вид осложнения		Все осложнения	% осложнений
		N = 62	
Ранние	Пункция артерии	11	6,82
	Гематома/кровотечение	7	4,34
	Пневмоторакс	2	1,24
	Реакция на анестетик	2	1,24
	Аритмии	1	0,62
Количество ранних осложнений 23 (14,26)			
Отсроченные	КАИК (бактериемия/сепсис)	18	11,16
	Инфильтрат, тромбофлебит	14	8,68
	Удаление ЦВК самим пациентом	3	1,86
	Экстравазация ЦВК	2	1,24
	Боли в грудной клетке, возникшие сразу после удаления ЦВК	2	1,24
Количество отсроченных осложнений 39 (24,18)			

Таблица 2. Спектр выявленных возбудителей

Возбудитель		Количество всех выделенных образцов	% выделенных образцов
		31	
Грам+	*St. epidermidis*	6	1,86
	Enterococcus spp.	3	0,93
	St. haemoliticus	2	0,62
	Всего Гр+ 11 (3,41)		
Грам-	*Klebsiella pneumoniae*	15	4,65
	Acinetobacter baumani	3	0,93
	Ps. Aeruginoza	3	0,93
	Protei	1	0,31
	Всего Гр- 22 (6,82)		
Грибы	*Candida albicans*	–	
	Candida non-albicans	–	
	Aspergillus spp.	–	

Трацевская Ж.В., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Ковригина А.М.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ Ph- МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И АУТОИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Риск развития новообразований у пациентов с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями (АИВЗ) в несколько раз выше, чем в популяции без АИВЗ, а пациенты с миелоидными новообразованиями (МН) демонстрируют более высокую частоту аутоиммунных расстройств по сравнению с новообразованиями другого гистогенеза. Сочетание острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома с АИВЗ достигает до 20–30% (Martin D.N., 2009). У пациентов с предшествующим анамнезом любого АИВЗ риск развития миелопролиферативного новообразования (МПН) на 20% выше (Kristinsson S.Y., 2010). При этом возникновение Ph- МПН в своем эволюционном развитии приводит к формированию реактивного микроокружения в костном мозге с сопутствующей стимуляцией провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, приводят к развитию хронического воспаления, таким образом, создавая порочный круг (воспаление –> синтез цитокинов –> приобретение мутации –> развитие Ph- МПН –> синтез цитокинов –> воспаление). Таким образом, патогенетические особенности возникновения и течения сочетанных МПН и АИВЗ все еще остаются плохо изученными.

Цель работы. Оценить морфологическую картину костного мозга пациентов с МПН при наличии сопутствующего АИВЗ.

Материалы и методы. За 2023–2024 гг. в отделении ПАО НМИЦ гематологии было проведено гистологическое исследование 6534 трепанобиоптатов костного мозга, в 1504 был установлен диагноз МПН. Данные анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных исследований были доступны у 822 пациентов.

Результаты и обсуждение. У 12,3% (101/822) пациентов было выявлено наличие предсуществующего воспалительного заболевания, из которых в 50,5% случаев (51/101, М:Ж — 1:3,96, возраст 19–85, медиана 54 года) был ранее установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита (АИТ), что составило 6,2% от общей группы (51/822). Среди нозологических форм метахронных Ph- МПН преобладали пациенты с истинной полицитемией, реже были выявлены первичный миелофиброз и эссенциальная тромбоцитемия, МПН без уточнения нозологической формы и МПН-Н составили всего 7,9% (8/101) (рис.). Степень ретикулинового фиброза стромы при окраске по Gomori коррелировала с длительностью течения МПН в соответствии с проводимой терапией и статистически не отличалась от таковой в группе пациентов с МПН без АИВЗ, однако чаще определялись лимфоидные очажки (реактивного генеза).

Заключение. Наличие сопутствующего/предсуществующего АИВЗ не влияет на морфологические критерии диагностики Ph- МПН (ВОЗ 2024 г.) при гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга и не приводит к усилению фиброза стромы, однако частое обнаружение лимфоидных очажков является отражением воспалительного процесса и может быть использовано для инициации диагностического поиска невыявленного ранее АИВЗ. Обнаруженное преобладающее сочетание Ph- МПН и АИТ требует дальнейшего изучения для выявления возможно общих патогенетических механизмов развития.

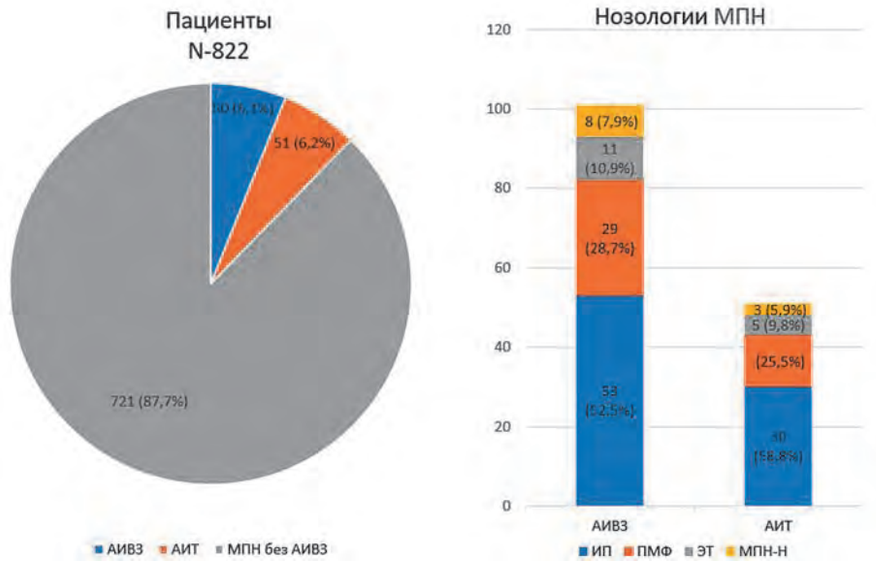


Рис. Нозологические формы метахронных Ph- МПН

Трацевская Ж.В., Чеботарев Д.И., Меликян А.Л., Ковригина А.М.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТА МИЕЛОИДНЫХ НЕОПЛАЗИЙ В СОСТАВЕ СИСТЕМНОГО МАСТОЦИТОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С МИЕЛОИДНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ, ПО ДАННЫМ ПАО ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ (2020–2025 гг.). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Системный мастоцитоз, ассоциированный с миелоидной неоплазией (СМ-АМН), в настоящее время выделен в отдельную нозологическую форму в группе СМ (ВОЗ 2024 г). Наиболее часто встречающаяся МН в составе СМ-АМН — это хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), что может быть объяснимо наличием мутации KIT D816V в общей клетке-предшественнице (Leguit R.J. и др., 2025). Сочетание с другими вариантами миелоидных неоплазий, таких как миелопролиферативные новообразования (МПН), миелодиспластические синдромы (МДС) и даже острые лейкозы (ОЛ), требует дальнейшего изучения.

Цель работы. Демонстрация клинического случая СМ-АМН (ИП) с отсутствием mut KIT D816V.

Материалы и методы. В период с января 2020 по сентябрь 2025 г. в ПАО НМИЦ гематологии был установлен патоморфологический диагноз мастоклеточной неоплазии 171 пациенту (биопсии кожи, лимфатических узлов, операционный материал селезенки, трепанобиоптаты костного мозга).

Результаты и обсуждение. В 16,4% (28/171) случаев была выявлена нозология СМ-АМН; в составе СМ-АМН преобладал ХММЛ — 39,3% случаев (11/28), на втором месте МПН — 35,7% (10/28), далее: МДС — 7,1% (2/28), МДС/МПН (без уточнения нозологии) — 14,3%(4/28), ОМЛ — 3,6% (1/28). В группе СМ-МПН выделены: ИП — 4 случая, 1 — эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), 1 — первичный миелофиброз (ПМФ), в 4 случаях — МПН без уточнения нозологического варианта (длительная циторедуктивная терапия). У 7 пациентов с СМ-МПН проведено исследование на наличие mut KIT D816V, которая не была обнаружена. В 90% случаев СМ-МПН (9/10) была выявлена mut JAK2 V617F, 10% (1/10) трипл-негативны.

Клинический случай. Пациент, мужчина 30 лет. В августе 2024 г. в ОАК: Нт — 55%, Тр — 620×10^9/л. Консультирован гематологом, заподозрено МПН, ИП. В апреле 2025 г. выявлена mut JAK2V617F в 20% клеток. В ОАК от мая 2025 г: Нв — 174 г/л, Эр — $5,89\times10^{12}$/л, Нт — 52,7%, Тр — 764×10^9/л. В трепанобиоптате костного мозга повышенной клеточности кроветворная ткань за счет расширения эритроидного ростка с утратой кластеризации, пролиферации мегакариоцитов с гиперлобулярными и «кольцевидными» ядрами (рис. 1). Периваскулярно обнаружены муфтообразные скопления мастоцит с аберрантным иммунофенотипом по данным ИГХ-исследования (рис. 2). При дообследовании

мутация KIT D816V не была обнаружена, а уровень триптазы в сыворотке крови составил 10,5 нг/л (норма до 11,4 нг/л).

Заключение. Доля СМ-АМН составляет 10–26% в группе СМ (Leguit R.J. и др., 2025). В части случаев клинические проявления характеризовали только компонент МН, что диктует обязательное включение трепанобиопсии костного мозга в алгоритм диагностики клональных заболеваний системы крови. Последние данные (Naumann N. et al., 2021) указывают на преобладающее развитие СМ-МПН из клеток двух независимых клонов с наличием мутаций KIT D816 и JAK2 V617F соответственно. Следовательно, СМ-МПН требует дальнейшего изучения при сопоставлении с клинико-лабораторными данными, результатами молекулярно-генетического и цитогенетического исследований, гистологического исследования костного мозга с учетом ответа на проводимую терапию.

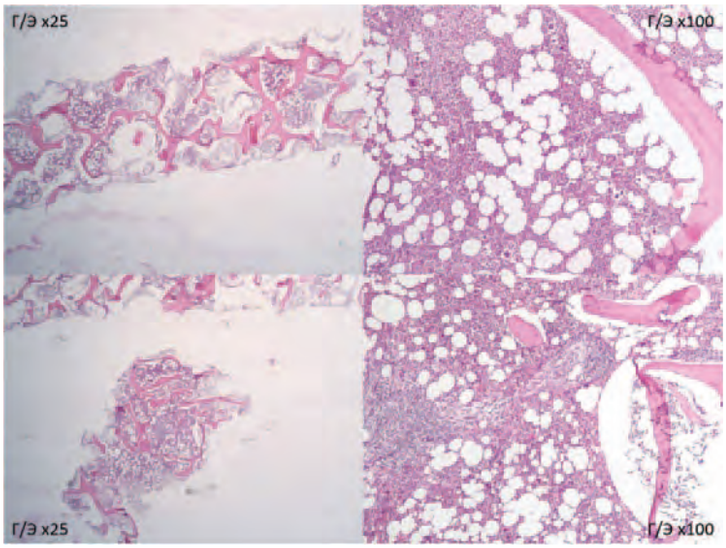


Рис. 1. Трепанобиоптат костного мозга

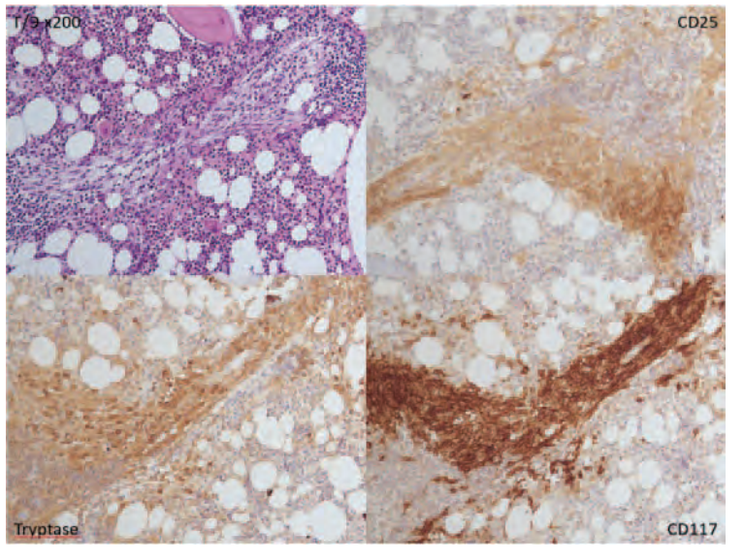


Рис. 2. ИГХ-исследование

Треглазова С.А.[1], Никулина Е.Е.[1], Макарик Т.В.[1], Кохно А.В.[1,2], Судариков А.Б.[1]

МУТАЦИИ 9-го ЭКЗОНА ГЕНА *CALR*: РАЗНООБРАЗИЕ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

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

Введение. Мутации в гене кальретикулина (*CALR*) ассоциированы с патогенезом миелопролиферативных новообразований (МПН) — у 20–30% пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и миелофиброзом (ПМФ). Среди этих мутаций, по литературным данным, делеции 52 пар нуклеотидов (п.н.), так называемый тип 1, составляют около 60%, а инсерции 5 п.н. (тип 2) — около 30%. Оставшиеся 10% приходятся на множество редких вариантов. Большинство из них структурно классифицируются как подобные типу 1 или типу 2 в зависимости от сохранения кальций-связывающего мотива дикого типа и модификации структуры альфа-спирали. Определение типа мутации гена *CALR* может иметь клиническое значение. В частности, мутации типа 1 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при ПМФ.

Цель работы. Оценить частоту и распределение редких вариантов мутаций 9-го экзона гена *CALR* на выборке российских пациентов с МПН.

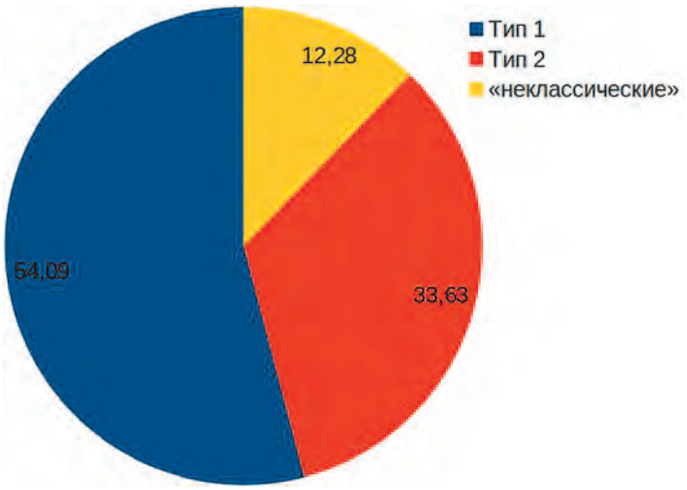


Рис. Частота мутаций гена *CALR* (%)

Материалы и методы. Ретроспективная оценка частоты встречаемости мутаций разных типов проведена на данных анализов, выполненных в НМИЦ гематологии МЗ РФ с октября 2014 по ноябрь 2025 г. Пробы направлялись на исследование при подозрении на миелопролиферативное новообразование (ЭТ, ПМФ или неклассифицируемое МПН) в соответствии с критериями ВОЗ 2022. Анализ на мутации 9-го экзона гена *CALR* проводился методом фрагментного анализа, а также подтверждался в сомнительных случаях секвенированием по Сэнгеру и/или ВПС.

Результаты и обсуждение. В анализ включены данные 10 125 исследований, проведенных для 9232 уникальных пациентов. Выявлено 972 случая с мутациями гена *CALR*. В том числе для 904 случаев были доступны данные о типе соматической мутации. Мутации типа 1 составили 54,09% (489/904); типа 2 — 33,63% (304/904); редкие типы мутаций составили 12,28% (111/904). Данные приведены на диаграмме (рис.).

Распределение редких типов мутаций было следующим.

• Делеции: 45 п.н. — 15 случаев, делеция 42 п.н. — 3, делеция 35 п.н. — 6, делеция 34 п.н. — 20, делеция 33 п.н. — 5, делеция 30 п.н. — 7, делеция 25 п.н. — 3, делеция 22 п.н. — 3, делеция 20 п.н. — 8, делеция 18 п.н. — 2, делеция 13 п.н. — 1, делеция 10 п.н. — 3, делеция 8 п.н. — 3, делеция 4 п.н. — 5, делеция 3 п.н. — 6, делеция 2 п.н. — 11, делеция 1 п.н. — 1. Общее количество редких делеций составило 102.

• Инсерции: 2, 3 и 14 п.н. — по 1 случаю, 4 п.н. — 2 случая, 6 п.н. — 2, 8 п.н. — 2. Суммарно число редких инсерций составило 9 случаев.

Таким образом, наиболее частые варианты из редких мутаций 9-го экзона гена *CALR* составляют делеции (95% — 106/111) и определяются как делеция 45 п.н. (13,5%), делеция 34 п.н. (18%), делеция 20 и 30 п.н. (по 7%), делеция 2 п.н. (9,9%).

Заключение. Впервые оценены спектр и частота мутаций гена *CALR* на значительной выборке российских пациентов МПН, в том числе определена встречаемость и типы «неклассических» мутаций. Полученные данные в целом соответствуют литературным данным для других популяций. Планируется уточнение структурного типа «неклассических» мутаций и оценка их ассоциации с прогнозом, особенностями течения и терапии МПН.

Троицкая В.В.[1,2], Ковригина А.М.[1], Галстян Г.М.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Исинова Г.А.[1], Махиня С.А.[1], Латышкевич О.А.[1,3], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ВОЗМОЖЕН ЛИ ВЕРТИКАЛЬНЫЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЧИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА ОТ МАТЕРИ НОВОРОЖДЕННОМУ?

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России; [3]РНИМУ им Н.И. Пирогова

Введение. Возможный риск вертикальной передачи опухолевых клеток плоду при заболевании матери во время беременности, в том числе и острым лейкозом (ОЛ), является обсуждаемым в литературе вопросом. Несмотря на консолидированную позицию о крайне малой вероятности этого события, опубликованы несколько описаний случаев инфильтрации опухолевыми клетками плаценты у женщин с лейкозами и случай вертикальной передачи острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Механизмы защиты от «метастазирования» опухолевых клеток в плаценту осуществляется, по-видимому, за счет как плацентарного барьера, так и элиминации опухолевых клеток иммунной системой, что предотвращает их приживление у развивающегося плода. Однако, учитывая вероятность этого, при родоразрешении пациенток с онкологическими заболеваниями выполняется гистологическое исследование плаценты.

Цель работы. Оценить вероятность инфильтрации опухолевыми клетками ткани плаценты у пациенток вне ремиссии ОЛ.

Материалы и методы. После родоразрешения или прерывания беременности в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России у 29 женщин вне ремиссии ОЛ (в дебюте ОЛ или на фоне рефрактерного течения) было выполнено патоморфологическое исследование плаценты. При выявлении подозрения на опухолевую инфильтрацию по данным морфологического исследования выполняли расширенное исследование плацентарной ткани с использованием иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Результаты и обсуждение. При исследовании гистологических препаратов плаценты 7 пациенток (24,1%) (острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — $n = 3$, ОМЛ — $n = 4$) в интервиллезных пространствах, заполненных материнской кровью, были выявлены рыхло расположенные клетки с незрелой/бластной морфологией с формированием рыхлых кластеров/скоплений. При этом ни в одном случае не выявлены нарушения и инфильтрация клетками с незрелой/бластной морфологией гематоплацентарного барьера, ворсин и сосудов плодной части плаценты (рис. 1). При ИГХ-исследовании был подтвержден иммунофенотип бластных клеток, расположенных интравиллезно, соответствующий иммунофенотипу опухолевых клеток матери в дебюте ОЛ (рис. 2).

Заключение. Несмотря на выявление у 24,1% пациенток с ОЛ вне ремиссии в структурах маточно-плацентарного кровообращения опухолевых клеток матери, данных за опухолевую инфильтрацию и нарушения фетоплацентарного барьера ни в одном случае получено не было. И ни у одного ребенка не было диагностировано в последующем ОЛ.

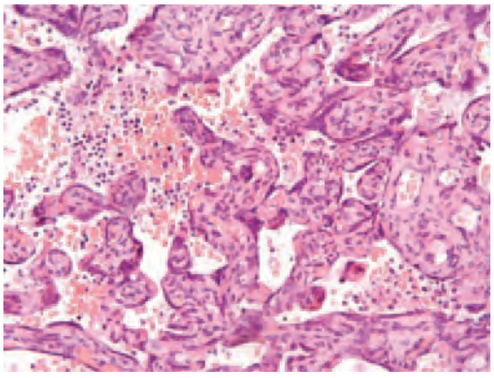
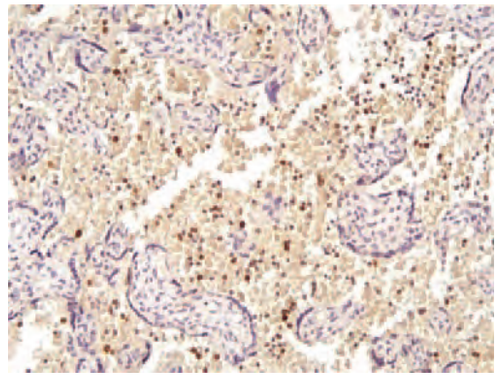


Рис. 1. Ткань плаценты пациентки с Т-клеточным ОЛЛ (34 недели беременности). Обширные рыхлые скопления клеток с незрелой/ бластной морфологией в интервиллезных пространствах плаценты. Окраска гематоксилином и эозином. ×200



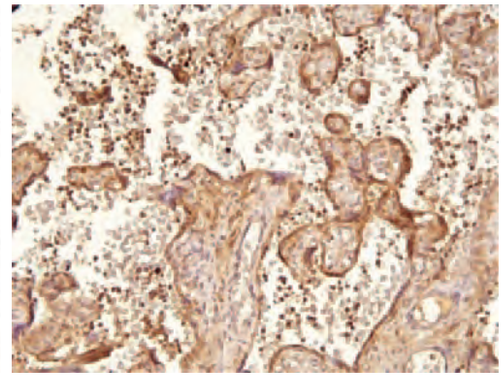


Рис. 2. Ткань плаценты пациентки с ОМЛ (33 недели беременности). Клетки с незрелой/бластной морфологией в интервиллезных пространствах (иммуноферментный метод). А — реакция с антителами к миелопероксидазе, цитоплазматический гранулярный характер экспрессии в клетках с бластной морфологией; Б — реакция с антителами к CD33, мембранный характер экспрессии в клетках с бластной морфологией. ×200

Трубинова Н.А., Кудинова Е.В., Волков А.А., Федорова М.А., Титова Т.В.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУС-КЕЛЛ ФЕНОТИПОВ СРЕДИ ДОНОРОВ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ «Самарская областная клиническая станция переливания крови»

Введение. Изучение и установление частоты встречаемости эритроцитарных антигенов крови конкретного региона, создание реестра фенотипированной базы доноров является непременным условием адекватной профилактики посттрансфузионных реакций и осложнений гемолитического типа.

Цель работы. Анализ деятельности группы иммуногематологических исследований в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «СОК СПК» для оценки эффективности централизации службы крови Самарской области.

Материалы и методы. Иммуногематологические исследования проводились с использованием гелевых карт Bio-Rad (Bio-Rad, США), а также гелевых карт (Dia Pro, Турция) и использовалась микропланшетная техника производства Immucor. Все исследования проводились на автоматических иммуногематологических анализаторах указанных производителей — IH-1000 (Bio-Rad), OCTO-M (Dia Pro), Galileo Neo (Immucor).

Результаты и обсуждение. Исследования проводились в период с 2011 по 2025 год. В настоящее время в донорской базе Самарской ОКСПК в общей сложности находятся данные о 123 209 фенотипированных донорах. Выявлено следующее распределение фенотипов: CcDee 42173 (34,2%), CCDee 25 263 (20,5%), CcDEe 18446 (14,9%), ccdee 13 341 (10,8%), ccDEe (12,7%), ccDEE 3359 (2,7%), ccDee 2329 (1,9%), Ccdee 1837 (1,4%), ccDweakee 9 (0,0007%), CcdEe 11 (0,008%), CCDEe 139 (0,1%), ccdEe 172 (0,1%), CcDEE 38 (0,03%), CCdee 65 (0,05%), CCDEE 3 (0,002%), ccdEE 2 (0,001%), CCDweakee 29 (0,02%), CcDweakee 232 (0,18%) ccDweakEe 78 (0,063%), ccDweakEE 1 (0,0008%). Самые распространенные фенотипы следующие: CcDee 42 173 (34,2%), CCDee 25 263 (20,5%), CcDEe 18 446 (14,9%), ccDEe (12,7%). Частота D-отрицательных составляет 12,31%, при этом фенотип ccdee составляет 10,8%. Отмечается и снижение частоты встречаемости антигена Келл — 4,8% против 8% в центральных регионах России.

Заключение. Выявленное распределение фенотипов среди населения Самарской области соответствует тому, что характерно для населения европейской части территории России. А централизации службы крови Самарской области позволяет более эффективно использовать имеющиеся ресурсы в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «СОК СПК», позволяет расширить возможности для выбора идентичного компонента из регистра типированных доноров.

Трухина Д.А.[1], Момот Д.А.[2], Кудинов А.В.[3], Тараненко И.А.[3], Григорьева Е.В.[3], Момот А.П.[3], Пыхтеева М.В.[1]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОДУКТОВ ДЕГРАДАЦИИ ФИБРИНА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПТИЧЕСКИМ ДВС-СИНДРОМОМ МЕТОДАМИ, ОСНОВАННЫМИ НА ИММУНОТУРБИДИМЕТРИИ

[1]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул; [2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; [3]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Продукты деградации фибрина (ПДФ), как известно, являются маркером активации свертывания крови и фибринолиза, поскольку они формируются в кровотоке в результате лизиса плазмином растворимого или дошедшего до состояния сгустка фибрина. Высокий уровень ПДФ (крупномолекулярным растворимым производным фибрина) обычно находится у больных с тромбозами, венозными тромбоэмболиями и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдромом) различного генеза.

Цель работы. Заключалась в сравнительной оценке содержания ПДФ у пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом (на основе иммунотурбодиметрии) при использовании отечественной и зарубежных тест-систем.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы крови 37 пациентов, направленных для обследования в лабораторию патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул). с септическим ДВС-синдромом, проходящих лечение в отделении гнойной хирургии. Анализ обедненной тромбоцитами плазмы крови проводился с использованием трех наборов реагентов:

Таблица. Коэффициент корреляции уровней ПДФ при использовании разных тест-систем

Сравниваемые диагностические наборы реагентов	*R*	*p*
«TS-ПДФ» — «HemosIL FDP»	0,9	<0,0001
«TS-ПДФ» — «STA Liatest FDP»	0,93	<0,0001
«HemosIL FDP» — «STA Liatest FDP»	0,91	<0,0001

«TS-ПДФ» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия; основанного на использовании оригинальных моноклональных антител), «HemosIL FDP» («Instrumentation Laboratory», США) и «STA Liatest FDP» («Diagnostica STAGO», Франция). Измерения проводились на коагулометре «Technology Solution 190» («Technology Solution», Россия). Для учета сопоставимости результатов определения разными диагностическими системами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*R*).

Результаты и обсуждение. У обследованных больных ожидаемо было найдено повышение уровня ПДФ (при контроле до 5,0 мкг/мл по рекомендованным данным соответствующих производителей). В частности, медиана (Me) при использовании набора реагентов «TS-ПДФ» составила 10,5 мкг/мл (Q25–Q75: 6,5–27,7 мкг/мл), реагентов «HemosIL FDP» — 9,7 мкг/мл (6,1–17,7 мкг/мл), тест-системы «STA Liatest FDP» — 6,0 (3,3–9,0). Несмотря на различную степень прироста уровня ПДФ, были выявлены прямые сильные корреляционные связи с высокой степенью достоверности (табл.).

Заключение. У пациентов с сепсис-ассоциированным ДВС-синдромом выявлено нарастание содержания ПДФ с помощью как импортных, так и недавно созданной отечественной тест-систем. Несмотря на некоторые различия, современные методы исследования уровня ПДФ демонстрируют сопоставимость результатов исследования, что документируется высокими показателями корреляции при проведении анализа. Последнее открывает новые возможности для импортозамещения в этой области знаний.

Туйчиев А.А., Соловьев М.В., Старцев А.А., Гальцева И.В., Накастоев И.М., Менделеева Л.П.

РЕМОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Включение в программу лечения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — стандарт лечения множественной миеломы (ММ) для пациентов моложе 70 лет без тяжелой сопутствующей коморбидности. Показания к проведению тандемной ауто-ТГСК, в числе которых высокий цитогенетический риск или недостаточный ответ на индукционную терапию, обусловливают необходимость заготавливать на этапе мобилизации количество CD34⁺ клеток, достаточное для двух трансплантаций. Однако некоторым пациентам не удается заготовить необходимое количество гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), что требует проведения ремобилизации.

Цель работы. Оценить эффективность ремобилизации и сбора ГСК в ранние сроки (в момент «выхода» из агранулоцитоза) после ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2025 год в отделении было выполнено 1122 процедуры мобилизации ГСК больным ММ. Из них в 371 случае (33%) количество собранных CD34⁺ клеток было достаточным для выполнения только одной ауто-ТГСК. 16 пациентам, имевшим показания к тандемной ауто-ТГСК, была предпринята попытка ремобилизации CD34⁺ клеток в ранние сроки после ауто-ТГСК. Возраст пациентов варьировал от 27 до 62 лет (медиана — 48 лет). Предтрансплантационное кондиционирование выполняли мелфаланом в дозе 200 мг/м² (n = 12) или в дозе 140 мг/м² (n = 4). На +11…+14 сутки первой ауто-ТГСК инициировали стимуляцию гемопоэза Г-КСФ (филграстим) в дозе 5–10 мкг/кг/сут. Продолжительность стимуляции составила 2–7 дней (медиана — 2 дня). Медиана концентрации лейкоцитов в периферической крови на момент начала стимуляции составляла $0{,}73\times10^9$/л. Критерием успешной мобилизации считали концентрацию CD34⁺ клеток в крови ≥20 клеток/мкл.

Результаты и обсуждение. У 4 из 16 пациентов (25%) мобилизация ГСК оказалась успешной. Максимальную концентрацию CD34⁺ клеток в периферической крови определяли после 1–3 суток стимуляции; она составляла 31–71 клеток/мкл (медиана — 46 клеток/мкл). Сбор CD34⁺ клеток проводили за 1–2 процедуры афереза (медиана — 2). Суммарно было заготовлено $(4{,}1–9{,}2)\times10^6$ CD34⁺ клеток/кг (медиана — 8×10^6 CD34⁺ клеток/кг). За первую процедуру афереза было собрано $(2{,}4–9)\times10^6$ CD34⁺ клеток/кг (медиана — $3{,}6\times10^6$ CD34⁺ клеток/кг), что расценивали достаточным для выполнения второй ауто-ТГСК в рамках тандема. У 3 пациентов количество CD34⁺ клеток в периферической крови не превышало 15 клеток/мкл. Предпринятые процедуры афереза не обеспечили адекватный сбор CD34⁺ клеток. Суммарное количество собранных CD34⁺ клеток было крайне низким: $(1{,}1–1{,}7)\times10^6$ клеток/кг. У остальных 9 пациентов «выход» CD34⁺ клеток в периферическую кровь отсутствовал.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует принципиальную возможность успешной ремобилизации аутологичных ГСК в ранние сроки после первой ауто-ТГСК и позволяет рассматривать ее как клиническую опцию для пациентов, которым планируется вторая тандемная ауто-ТГСК. Процедура не сопряжена со значимой лекарственной и финансовой токсичностью, однако для повышения эффективности мобилизации в указанные сроки, вероятно, целесообразно применение плериксафора.

Туполева Т.А., Овчинникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.Н., Старкова О.Г., Мисько О.Н., Гапонова Т.В.

АКТУАЛЬНО ЛИ ОБСЛЕДОВАНИЕ НА АНТИТЕЛА К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСА ГЕПАТИТА В ДОНОРОВ, СДАЮЩИХ КРОВЬ И (ИЛИ) ЕЕ КОМПОНЕНТЫ С ИНТЕРВАЛАМИ МЕЖДУ ДОНАЦИЯМИ БОЛЕЕ 120 ДНЕЙ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В течение первого месяца после инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) в крови появляется вирусная ДНК, а спустя две недели может быть обнаружен и поверхностный антиген ВГВ (HBsAg). Еще через 1–2 недели после этого детектируются антитела к ядерному антигену ВГВ (анти-HBc). В отличие от ДНК ВГВ и HBsAg, срок циркуляции которых в крови составляет один и три месяца, соответственно анти-HBc сохраняются пожизненно. При реконвалесценции или переходе заболевания в латентную форму HBsAg и ДНК ВГВ в крови уже могут не определяться, а анти-HBc становятся единственным маркером инфицированности. Такая ситуация, как правило, наблюдается примерно через четыре месяца (120 дней) после инфицирования ВГВ. Таким образом, скрининг на наличие анти-HBc является актуальным для обеспечения вирусной безопасности компонентов крови. Однако вопрос целесообразности мониторирования данного маркера у доноров, сдающих кровь и (или) ее компоненты на регулярной основе, не решен.

Цель работы. Оценить целесообразность обследования на наличие анти-HBc доноров, сдающих кровь и (или) ее компоненты с интервалами между донациями более 120 дней.

Материалы и методы. В анализ включены результаты исследования 14 764 образцов крови доноров, осуществивших донацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 03.02.2025 по 22.10.2025. Тестирование проводили согласно нормативной документации с помощью автоматического анализатора «Alinity i» и реагентов фирмы «Abbott». На наличие анти-HBc исследовали 4991 образец крови, среди которых 1008 от первичных и 3983 от повторных доноров, у которых предыдущая донация была 120 и более дней назад.

Результаты и обсуждение. За исследуемый период было выявлено 47 из 4991 (0,94%) образцов крови, положительных по анти-HBc: 43 (4,27% от 1008 донаций) от первичных доноров и 4 (0,10% от 3983 донаций) — от повторных. В 6 образцах (3 от повторных и 3 от первичных доноров) в связи с низкой реактивностью нельзя было исключить ложноположительный результат, поэтому донорам было назначено контрольное обследование через 120 дней. Постоянный медицинский отвод был оформлен 41 донору, из которых 40 осуществляли донацию крови и (или) ее компонентов впервые, а один — повторно, но предыдущая донация у него была 8 лет назад. При этом у 7 первичных доноров анти-HBc были обнаружены в комбинации с другими инфекционными маркерами: у 4 — с HBsAg и/или ДНК ВГВ, у 2 — с антителами к вирусу гепатита С и/или вирусной РНК, у 1 донора выявлены маркеры трех инфекций (анти-HBc, антитела к вирусу гепатита С и возбудителю сифилиса).

Заключение. Троим повторным донорам были оформлены временные медицинские отводы от донорства за счет неспецифической реактивности при исследовании на анти-HBc. Дополнительных случаев инфицирования с помощью тестирования на этот маркер выявлено не было. Целесообразность обследования доноров, сдающих кровь и (или) ее компоненты на регулярной основе, на наличие анти-HBc требует дополнительного анализа. В то же время тестирование на наличие анти-HBc образцов крови первичных доноров подтвердило свою актуальность.

Туркина А.Г.[1], Виноградова О.Ю.[2], Ломаиа Е.Г.[3], Бакиров Б.А.[4], Калимулина Н.М.[5], Шелехова Т.В.[6], Давыдкин И.Л.[7], Поспелова Т.И.[8], Шухов О.А.[1], Челышева Е.Ю.[1], Шуваев В.А.[9], Лавана Ш.[10], Кхушу В.[11], Апте Ш.[12], Долай Т.К.[13], Саху Р.К.[14], Чилов Г.Г.[15]

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ СРАВНЕНИЯ ВАМОТИНИБА (PF-114) С ИМАТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ Ph+ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ»; [3]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; [4]ГБУЗ РБ «БСМП», г. Уфа, ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России; [5]ООО «Клиника УЗИ 4Д»; [6]ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; [7]ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России; [8]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [9]МРНЦ имени А.Ф. Цыба; [10]Kailash Cancer Hospital; [11]All India Institute of Medical Sciences; [12]Institute of Haematology; [13]NRS Medical College and Hospital Kolkata; [14]Institute of Medical Sciences; [15]ООО «ФЬЮЖН ФАРМА»

Введение. Несмотря на разнообразие ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), используемых для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), разработка новых ИТК остается актуальной для индивидуализации и расширения возможности лечения. Первый российский высокоселективный ИТК третьего поколения вамотиниб показал многообещающие результаты у пациентов с ХМЛ в исследовании I фазы.

Цель работы. Представить первые предварительные результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования фазы III, оценивающего эффективность и безопасность вамотиниба 300 мг по сравнению с иматинибом 600–800 мг у взрослых пациентов с хронической фазой (ХФ) ХМЛ.

Материалы и методы. Ключевые критерии включения: ХМЛ ХФ, резистентность к иматинибу (критерии ELN2013) в дозе 400–600 мг. Основные критерии исключения: ФА и БК ХМЛ, мутации BCR::ABL1, резистентные к иматинибу, атипичный транскрипт BCR::ABL1. Пациенты были рандомизированы для приема вамотиниба 300 мг/день или иматиниба 600–800 мг/день с возможностью кроссовера. Первичной конечной точкой была частота достижения БМО через 12 месяцев, ключевые вторичные конечные точки: достижение МО2 через 6 месяцев и МО4 и МО4.5 через 12 месяцев. Планируемая продолжительность исследования составляла 2 года.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 180 пациентов из 33 центров двух стран (Россия — 14, Индия — 19) начиная с 20.12.2021. Медиана возраста составила 44 года (диапазон 18–75). Рандомизированные группы пациентов (вамотиниб, n = 89 и иматиниб, n = 91) были сопоставимы по клиническим и демографическим характеристикам. Частота достижения БМО на вамотинибе 300 мг на 12 месяцев была значимо выше, чем на иматинибе, — 600–800 мг: 47% против 12% (p < 0,001). Частота достижения МО2 на вамотинибе 300 мг на 6 месяцев была значимо выше, чем на иматинибе, — 600–800 мг: 40,5% против 18,3% (p < 0,003). Частота достижения МО4 и МО4.5 на вамотинибе 300 мг на 12 месяцев также была значимо выше по сравнению с иматинибом: МО4 27% против 9% (p < 0,003) и МО4.5 23% против 7% (p < 0,05). Прогрессирование ХМЛ до ФА/БК зарегистрировано у 8% пациентов, принимавших иматиниб, тогда как при приеме вамотиниба случаев прогрессии не наблюдалось. Один пациент умер на терапии иматинибом, причиной стала кардиомиопатия (после COVID-19). Пациенты удовлетворительно переносили терапию вамотинибом. Кожные проявления были наиболее распространенным нежелательным явлением (НЯ) при приеме вамотиниба (НЯ, возникающие с частотой более 10%, отмечены у 41/89 пациентов, 4 случая прекращения терапии). Количество пациентов с НЯ 3–4-й степени в группе вамотиниба было низким, частота встречаемости составила 10% (9 пациентов); частота досрочного прекращения терапии в связи с развитием НЯ (то есть по причине токсичности/непереносимости) составила 13 и 20% в группах вамотиниба и иматиниба соответственно. На момент проведения текущего анализа терапия в соответствии с протоколом была продолжена у 74% пациентов на вамотинибе против 37% на иматинибе.

Заключение. Вамотиниб 300 мг/день продемонстрировал большую эффективность, чем иматиниб 600–800 мг/день. Была показана удовлетворительная переносимость вамотиниба.

Туртанова И.О.[1], Барабанщикова М.В.[2], Морозова Е.В.[2], Власова Ю.Ю.[2], Гиндина Т.Л.[2], Шнейдер Т.В.[1], Ващенков Р.В.[1], Дорофеева Н.В.[1], Медведева Н.В.[1], Кулагин А.Д.[2]

РУКСОЛИТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ МИЕЛОФИБРОЗА: УРОКИ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

[1]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; [2]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Введение. Внедрение ингибиторов JAK-киназы изменило парадигму лечения миелофиброза. Несмотря на эффективность руксолитиниба, проблема гетерогенного ответа и отсутствия ранних предикторов исхода сохраняется. Приоритетом является раннее выделение когорт высокого риска для оптимизации терапевтической стратегии.

Цель работы. Анализ общей выживаемости на фоне терапии руксолитинибом и выявление ранних предикторов ответа или неудачи терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 276 пациентов (муж. 93 и жен. 183). Медиана возраста на момент начала терапии руксолитинибом составила 60 лет (27–84). У 180 (65%) пациентов был установлен диагноз первичный миелофиброз, у 69 (25%) — постполицитемический миелофиброз, у 20 (7%) — посттромбоцитемический миелофиброз, у 7 (3%) пациентов диагностирована истинная полицитемия. У 207 пациентов (75%) время до назначения терапии руксолитиниба составило больше 2-х лет. По прогностической шкале DIPSS в группу промежуточного-1 риска вошли 105 (38%) пациентов, у 140 (50%) определялся промежуточный риск-2, у 31 (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 212 (77%) пациента был выявлен нормальный кариотип, у 64 (23%) — неблагоприятный кариотип. Увеличение размеров селезенки пальпаторно >10 см определялось у 156 пациентов. У 42 пациентов (15%) в анамнезе были зафиксированы тромботические осложнения. Доля пациентов, нуждавшихся в гемотрансфузионной поддержке, составила 25% (69 человек).

Результаты и обсуждение. Медиана времени терапии руксолитинибом составила 25 месяцев (7–135). В 82% соблюдена терапевтическая доза препарата 30 мг в сутки и более, в 18% — менее ввиду наличия тромбоцитопении. У 113 (41%) пациентов зафиксирована стабилизация заболевания, у 94 (34%) — клиническое улучшение, у 69 (25%) пациентов констатировано прогрессирование заболевания. В 75% случаев удалось достичь уменьшения размеров селезенки по сравнению с исходным, у 110 пациентов (40%) — какого-либо уменьшения симптомов заболевания. В 68% случаев отсутствовала необходимость в гемотрансфузионной терапии. На фоне терапии руксолитинибом отмечалось увеличение доли (58% против 39%) больных с низким и промежуточным-1 риском. На момент текущего анализа 207 пациентов (75%) живы, 69 (25%) — умерли. Общая выживаемость в группе промежуточного-1 риска составила 82%, промежуточного-2 — 54%, высокого риска — 30% ($p < 0{,}0001$). Для построения прогностической модели ответа на терапию использовался новый калькулятор RR6. В группу низкого риска вошли 48 пациентов (ОВ — 78%), промежуточного риска — 64 пациентов (ОВ — 58%), высокого риска — 66 пациента (ОВ — 32%).

Заключение. Настоящее исследование подтверждает эффективность руксолитиниба в реальной клинической практике. Ключевым аспектом является необходимость динамической оценки ответа. Использование прогностической модели RR6 на 6-м месяце лечения позволяет выделить группу пациентов с высоким риском (ОВ 32%), что диктует необходимость своевременного рассмотрения смены терапии. Интеграция подобных инструментов в рутинную практику является основой для персонализированного подхода и улучшения отдаленных исходов.

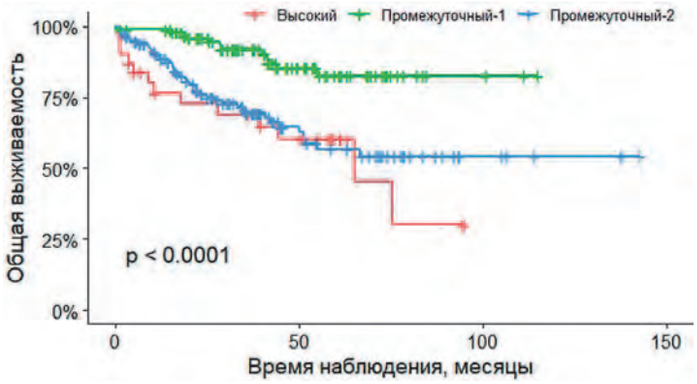


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в различных группах риска DIPSS ($n = 278$)

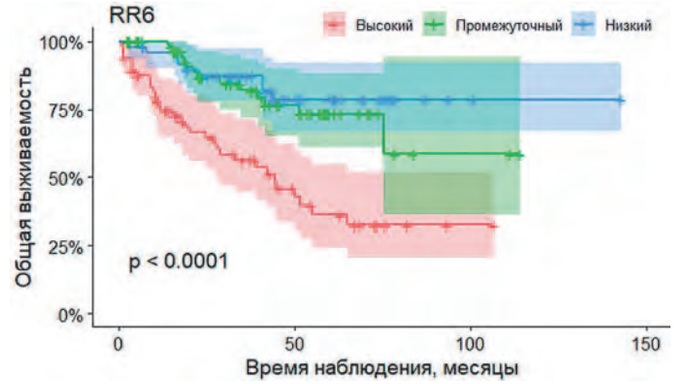


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от групп риска по прогностической модели RR6 ($n = 178$)

Убирия А.Г.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА В КАЧЕСТВЕ СТИМУЛЯТОРА ГЕМОПОЭЗА В РАННЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) сопровождается периодом аплазии с высоким риском инфекционных осложнений, что определяет необходимость стимуляции гранулоцитарного ростка. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) сокращают длительность агранулоцитоза, частоту фебрильной нейтропении, потребность в антибактериальной терапии и, как следствие, длительность пребывания в стационаре. Пегилированные формы Г-КСФ, такие как эмпэгфилграстим, представляют практическую ценность, благодаря однократному режиму введения и пролонгированному механизму действия, позволяющему снизить количество инъекций и частоту местных постинъекционных реакций у пациента, а также время персонала. Однако данные о применении препарата эмпэгфилграстима после ауто-ТГСК в Российской Федерации ограниченны, что определяет необходимость анализа его эффективности и безопасности.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность эмпэгфилграстима после ауто-ТГСК, включая сроки восстановления нейтрофилов и тромбоцитов, частоту инфекционных и геморрагических осложнений.

Материалы и методы. В исследование включено 69 пациентов с множественной миеломой, достигших ≥ частичного ответа на терапию. В качестве кондиционирующего режима использовали мелфалансодержащие схемы. Эмпэгфилграстим вводили однократно на 5-й день после трансплантации. Проведен экономический анализ с учетом стоимости ЖНВЛП.

Результаты и обсуждение. Медиана восстановления нейтрофилов — день +11 (8–15), тромбоцитов — день +13 (9–20). Среди осложнений отмечено развитие мукозита 1–3 ст. — 36,0% ($n = 27$), энтеропатии 1–2-й степени — 40,0% ($n = 30$), кандидоза ротовой полости — 2,7% ($n = 2$), инфекции кровотока (*P. aeruginosa, Enterobacter*

spp., *S. aureus*) — 2,7% (n = 2), обострение герпетической инфекции — 1,3% (n = 1). Фебрильная нейтропения зарегистрирована у 49,3% (n = 37): однократный эпизод — у 48,0%, два эпизода — у 1,3% (n = 1). Медиана количества перелитых доз концентрата тромбоцитов — 2 дозы (0–12): при этом 3,6% не нуждались в переливаниях, однократная трансфузия зарегистрирована у 18,1%, 2–3 дозы — 56,6%, ≥4 доз — 21,7%. Медиана потребности в эритроцитной взвеси — 0 доз (0–3): без переливаний — 60,2%, 1 доза — 24,1%, ≥2 доз — 16,9%. Постинъекционные экхимозы, обусловленные введением эмпэгфилграстима, отмечены у 4,3% пациентов; однократное введение препарата снижало вероятность местных осложнений геморрагического характера по сравнению в ежедневным введением Г-КСФ на фоне тромбоцитопении, а также обеспечивало комфорт для пациентов и уменьшало задействованность персонала. Стоимость однократной инъекции составила ~37 800 руб. на одного пациента.

Заключение. Эмпэгфилграстим обеспечивает предсказуемое восстановление гранулоцитарного ростка после ауто-ТГСК. Профиль безопасности характеризуется контролируемой частотой инфекций и низкой частотой постинъекционных геморрагических проявлений (4,3%). Потребность в трансфузиях концентрата тромбоцитов — умеренная, в эритроцитной взвеси — низкая. Таким образом, эмпэгфилграстим может рассматриваться как предпочтительный вариант стимуляции гемопоэза после ауто-ТГСК в рутинной клинической практике.

Умаров Г.М.[1], Мадзаев С.Р.[2], Жибурт Е.Б.[2]

ДОНОРЫ И ДОНАЦИИ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В ЖАМБЫЛСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]Жамбылский областной центр крови; [2]Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова

Введение. Донорство крови и ее компонентов — краеугольный камень трансфузиологии и современной клинической медицины. В медицинской помощи переливание крови не имеет альтернативы или эквивалента.

Цель работы. По результатам анализа количества и структуры доноров и донаций крови и ее компонентов выявить закономерности развития производственной трансфузиологии в Жамбылской области (Республика Казахстан).

Материалы и методы. Изучили количество и структуру доноров и донаций крови и ее компонентов в 2015–2024 гг. в службе крови Жамбылской области. Полученные данные анализировали с использованием дескриптивных статистик и корреляционного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. В период исследования население области увеличилось на 13,1%. Количество доноров крови и ее компонентов сократилось на 38,6%. Доля доноров среди населения сократилась на 0,62% (p < 0,001). Доля первичных доноров сократилась на 10,76% (p < 0,001). Доля доноров крови превышает 95%. Донорство плазмы практически прекращено. Доля доноров клеток увеличилась на 3,82% (p < 0,001). Общее ежегодное количество донаций сократилось на 34,0%, донаций крови — на 33,1%, донаций плазмы — на 98%. Количество донаций тромбоцитов увеличилось на 1739,3%. Ежегодное количество донаций регулярным донором увеличилось на 6,1%, а донаций клеток — на 17,2%. Доля донаций в стационаре увеличилась на 31,21% (p < 0,001). В целом количество заготовленных продуктов крови отражает потребность клиники. До 2017 года финансирование в рамках государственного объема бесплатной медицинской помощи осуществлялось по факту заготовки консервированной крови, то есть по количеству литров консервированной крови, заготовленной центрами крови. Такая модель стимулировала активную заготовку компонентов крови, обеспечивала стабильный поток финансовых средств и позволяла поддерживать высокий уровень донорской активности. С 2017 года в результате реформирования системы финансирования здравоохранения был внедрен новый механизм оплаты, при котором финансирование стало проводиться по конечному результату использования компонентов крови лечебно-профилактическими учреждениями. В 2017 году многие медицинские организации пересмотрели свою потребность в компонентах крови с учетом достижений доказательной медицины и внедрения технологий менеджмента крови пациента.

Заключение. Минимальное количество доноров и донаций крови и ее компонентов наблюдали как и в Российской Федерации в «ковидном» 2019 году. Рост населения региона обусловливает рост потребности в количестве доноров и сопряжен с интенсификацией донаций регулярными донорами, сокращением доли донаций в выездных условиях в пользу менее затратных донаций в донорском центре. В то же время донации на выезде полезны вовлечением в донорскую практику населения удаленных районов, а точное экономическое сопоставление этих двух режимов заготовки крови не проводилось. Развитие онкогематологической и акушерской помощи обусловливает рост потребности в тромбоцитах, ответом на который является увеличение количества доноров и донаций концентрата тромбоцитов. Опыт донаций плазмы может быть восстановлен в случае решения о заготовке плазмы-сырья для фракционирования.

Ушаева Т.Р.[1], Абдурашидова Р.Р.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Двирнык В.Н.[1], Наумова И.Н.[1]

ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ ОТ ЛИМФОМЫ/ЛЕЙКОЗА БЕРКИТТА ПОСЛЕ ДВУХ ЦИКЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ ПО ПРОТОКОЛУ ЛБ-М-04 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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

Введение. Лимфома/лейкоз Беркитта (ЛЛБ) составляет всего 2% всех случаев неходжкинских лимфом среди взрослых, при этом лишь 20% из них пожилые старше 60 лет [Roschewski et al., 2022]. Прогноз при лейкозе Беркитта хуже, чем при лимфоме Беркитта, особенно у пожилых пациентов, у которых применение длительных курсов высокодозной химиотерапии ограничено из-за высокой токсичности. Одним из вариантов уменьшения токсичности является сокращение количества циклов химиотерапии при достижении ранней ремиссии. Однако в литературе данных о деэскалации терапии путем сокращения количества циклов нет.

Цель работы. Представить редкий клинический случай стойкой полной ремиссии (ПР) ЛЛБ у пожилой пациентки после проведения лишь двух блоков химиотерапии по протоколу ЛБ-М-04 без редукции доз препаратов.

Материалы и методы. Пациентка А., 60 лет, в июле 2022 года поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с В-симптомами и изменениями в периферической крови: гемоглобин — 111 г/л, лейкоциты — $35{,}1\times10^9$/л, тромбоциты — 37×10^9/л. бласты — 50%; Из анамнеза известно, что в 2021 г. пациентке по поводу рака левой молочной железы была выполнена секторальная резекция с последующей лучевой и гормональной терапией, что привело к достижению полной ремиссии. На момент поступления продолжала прием тамоксифена 20 мг/сут.

Результаты и обсуждение. На основании совокупности клинико-лабораторных, цитологических и молекулярно-генетических данных был установлен диагноз: ЛЛБ с транслокацией t(8;14), с вовлечением костного мозга (94% бластных клеток) и ЦНС (2% бластных клеток), гепатоспленомегалией и генерализованной лимфаденопатией, 4-я стадия по Murphy, высокий риск по NCCN, FIT. Учитывая объем поражения и неблагоприятный прогноз, после предфазы циклофосфамидом и дексаметазоном была выполнена интенсивная импульсная терапия с ритуксимабом по программе ЛБ-М-04, суммарно проведено 2 курса (блоки А и С). Лечение сопровождалось развитием тяжелых осложнений: длительной панцитопенией, требующей массивной трансфузионной поддержки, инфекционными осложнениями (грамотрицательный сепсис, двусторонняя плевропневмония, персистенция SARS-CoV-2 более 2 месяцев, стоматит II–III степени, некротическая энтеропатия, инфекция мочевых путей). Ввиду крайне

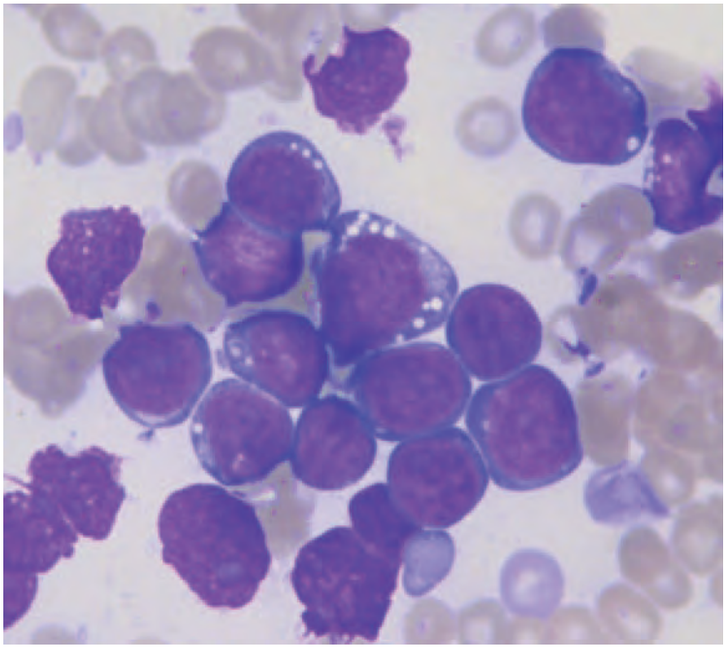


Рис. 1. Мазок костного мозга в дебюте заболевания. Инфильтрация костного мозга бластными клетками — 94%. Гранулоцитарный и эритроидный ростки редуцированы

тяжелой переносимости химиотерапии и достижения молекулярной ПР уже после 1-го курса ЛБ-М-04 (блок А) было принято решение воздержаться от дальнейшего проведения курсов химиотерапии. На сегодня ПР сохраняется более 3 лет.

Заключение. Таким образом, наш случай демонстрирует возможность деэскалации количества циклов терапии при достижении раннего ответа. Несмотря на высокую токсичность, терапия по протоколу ЛБ-М-04 реализуема и у пожилых пациентов.

Рис. 2. Динамика гемограммы и зоны тяжелой цитопении (по CTCAE v5.0)

Фаздалова О.Х.[1], Чечеткин А.В.[2]

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

[1]СПб ГБУЗ «Клинико-диагностический центр № 1»; [2]ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Введение. Актуальность проблемы поиска эффективных методов коррекции нарушений гемостаза у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей обусловлена сохраняющейся высокой распространенностью облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей. Прогрессирование нарушений гемостаза повышает вероятность возникновения тромботических осложнений и ухудшает клиническое течение заболевания. Учитывая важную роль гипоксии в развитии патологических процессов, перспективным представляется использование антигипоксантов в программах лечения таких пациентов.

Цель работы. Исследование влияния инфузий 15% раствора фумарата натрия на показатели гемостаза у пациентов при лечении заболеваний периферических артерий нижних конечностей.

Материалы и методы. В исследование вошли 79 пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей IIБ–III стадии по Покровскому — Фонтейну. Пациенты были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 37 пациентов, которые помимо стандартной терапии получали курс инфузий антигипоксического 15% раствора фумарата натрия (Конфумин) в объеме 100 мл ежедневно в течение 7–10 дней. Группу сравнения составили 42 пациента со стандартной терапией. Всем пациентам была проведена клинико-инструментальная диагностика с использованием ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей с определением уровня и степени стеноза периферических артерий. Лабораторные исследования гемостазиологических показателей проводили с использованием автоматического коагулометра ACL (Instrumentation Laboratory) и наборов реактивов, а также применяли унифицированные биохимические методы исследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов двух групп до начала лечения отмечались выраженные изменения со стороны гемостазиологических показателей по сравнению с нормальными значениями, свидетельствующие о повышении тромботического потенциала крови. После комплексного лечения с использованием инфузий 15% раствора фумарата натрия наряду с улучшением клинического состояния у пациентов отмечали отчетливую динамику к нормализации активности фактора VIII (на 15,5%), фактора Виллебранда (на 11,6%). Статистически значимых изменений значений других показателей коагулограммы, а также антитромбина III, протеина С и протеина S не было выявлено. Использование раствора фумарата натрия в составе комплексной терапии сопровождалось улучшением кровообращения в сосудах нижних конечностей и удлинением дистанции безболевой ходьбы.

Заключение. Применение инфузионного раствора фумарата натрия в составе комплексной терапии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей оказывало положительное влияние на показатели гемостаза. Включение антигипоксического 15% раствора фумарата натрия в программы инфузионной терапии является перспективным методом повышения эффективности лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей.

Фалчари В.В.[1], Лучкин А.В.[1,2], Фидарова З.Т.[1,2], Абрамова А.В.[1], Дроков М.Ю.[1], Яцык Г.А.[1], Курмышова Е.А.[1], Зубарев А.Е.[1], Михайлова Е.А.[1]

ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНОМУ СО СВЕРХТЯЖЕЛОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

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

Введение. Приобретенная апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией в результате снижения клеточности костного мозга, обусловленного олигоклональной экспансией Т-лимфоцитов против собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе

которого лежит комплекс аутовоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к диффузному очаговому поражению ЦНС. Сочетанное течение АА с РС является крайне редким событием, и в международной литературе описаны лишь единичные случаи. Сложность ведения больных связана с возможной прогрессией РС на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с использованием АТГ [M. Hinterberger-Fisher et al., 1994], а также после выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [A. Haroon et al., 2023].

Цель работы. Продемонстрировать опыт выполнения алло-ТГСК больному со сверхтяжелой АА (стАА) и РС.

Материалы и методы. Больной М., 31 года, с 2018 года наблюдался неврологом с диагнозом РС, цереброспинальная форма, первично-прогрессирующее течение, тетрарефлекторная пирамидная недостаточность, дистальные нарушения чувствительности нижних конечностей. При обострении РС проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном с эффектом в виде стабилизации процесса. С конца 2024 г. у пациента выявлена панцитопения. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России при дообследовании был установлен диагноз — приобретенная стАА (нейтрофилы $0{,}14\times10^9$/л), протекающая с ПНГ-клоном (по гранулоцитам 10,17%). Больному проводилась ИСТ циклоспорином и элтромбопагом в течение двух месяцев без эффекта. Более того, по данным МРТ отмечалась отрицательная динамика — переход демиелинизирующего заболевания в активную стадию, появление кистовидного очага в левом полушарии головного мозга. Учитывая наличие у больного двух заболеваний аутоиммунной этиологии, стАА и прогрессию РС, расхождение сиблинга по HLA, было принято решение о выполнении алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора.

Результаты и обсуждение. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности с включением флударабина (150 мг/м^2), треосульфана (36 г/м^2) и тимоглобулина (5 мг/кг), а профилактика РТПХ — циклофосфамидом (50 мг/кг), микофенолата мофетилом 45 мг/кг, циклоспорином 5 мг/кг. Клеточность трансплантата составила $6{,}0\times10^6$/кг CD34$^+$ клеток. Из осложнений отмечалось развитие Гр+ сепсиса, некротической энтеропатии, геморрагического цистита. Восстановление гранулоцитов на +15 день. На +1 месяц констатировано приживление трансплантата — 100% донорский химеризм. По результатам МРТ-исследования головного мозга на +2 мес. после алло-ТГСК отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров раннее определяемого в левом полушарии кистозного очага (рис.), а также отсутствие прогрессии по данным МРТ спинного мозга и клиническое улучшение по неврологическому статусу.

Заключение. Алло-ТГСК является реализуемой опцией терапии у больных с сочетанным течением тяжелой АА и РС, которая позволяет достичь стойкой ремиссии параллельно текущих аутоиммунных заболеваний.

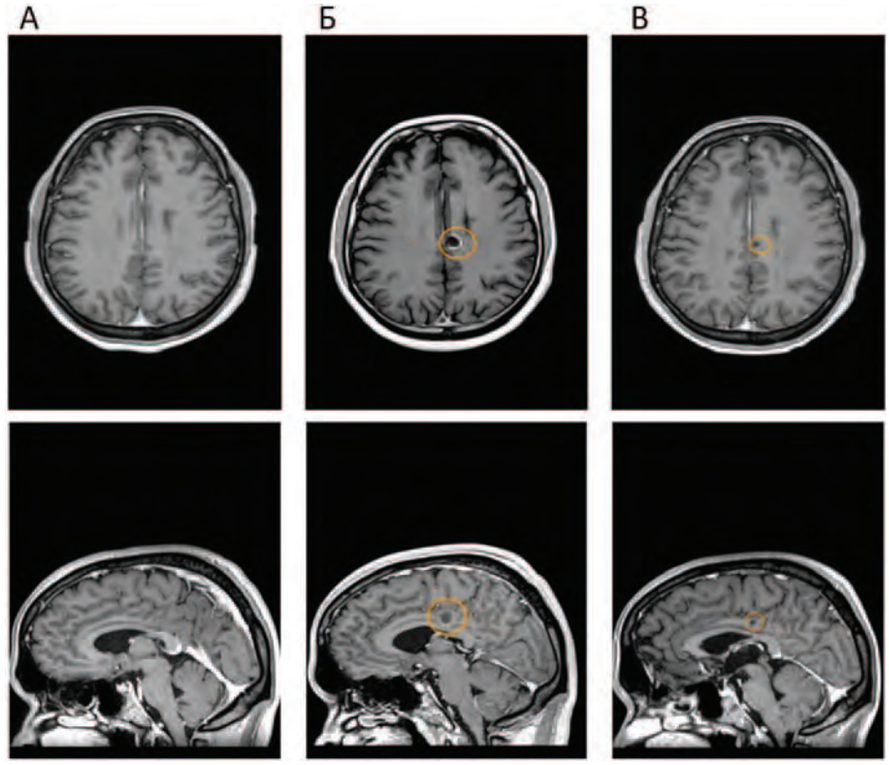


Рис. Динамическая оценка выраженности нейродегенеративных изменений по данным МРТ-исследований до и после выполнения алло-ТГСК. А. МР-исследование, выполненное при поступлении, до начала терапии ЦС. Образование в левой перивентрикулярной области не визуализируется. Б. МР-исследование перед алло-ТГСК спустя 1,5 месяца терапии ЦС: в перивентрикулярных отделах левого полушария головного мозга кистовидный очаг, без МР-признаков перифокального отека, размерами 13×13×13 мм. В. МР-исследование спустя 2 мес. после алло-ТГСК: отмечается сокращение размеров кистовидного образования в перивентрикулярных отделах левого полушария головного мозга до 8×8×9 мм

Фастова Е.А.[1], Подрезов Н.П.[1], Мангасарова Я.К.[1,2], Магомедова А.У.[1], Багова М.О.[1], Марголин О.В.[1], Гительзон Е.С.[1], Кравцова А.А.[1]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

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

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) — стандарт лечения больных с рецидивирующим или рефрактерным (р/р) течением классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Несмотря на эффективность ауто-ТГСК, риск рецидива составляет 60%. Поддерживающая терапия анти-PD-1-ингибиторами или брентуксимабом ведотином после ауто-ТГСК повышает бессобытийную выживаемость (БСВ) на 15–20%. Однако ее проведение сопряжено с рисками развития осложнений, что подчеркивает необходимость определения показаний к ее назначению.

Цель работы. Оценить влияние предтрансплантационных факторов риска рецидива на бессобытийную выживаемость после ауто-ТГСК у больных с р/р кЛХ без поддерживающей терапии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 57 больных: мужчин 27 (47,4%), женщин 30 (52,6%); медиана возраста составила 31 год (18–57). Диагноз кЛХ установлен в соответствии с клиническими рекомендациями. Всем больным для подтверждения р/р кЛХ проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование, ПЭТ/КТ. Больным проводили два курса химиотерапии

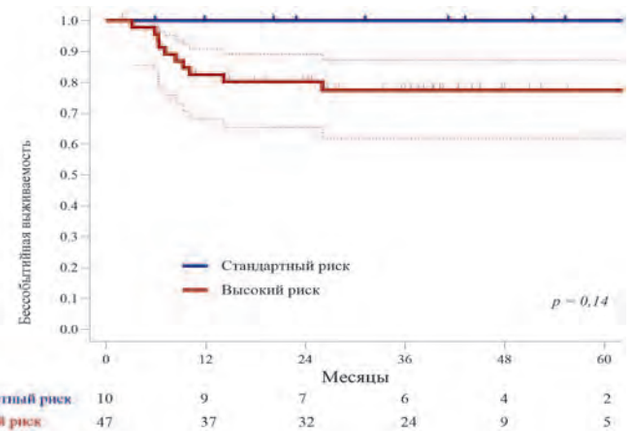


Рис. БСВ у больных с р/р течением кЛХ с высоким и стандартным риском рецидива и прогрессирования после ауто-ТГСК

по протоколу Nivo-BeGEV. Противоопухолевый ответ оценивали по данным ПЭТ/КТ после двух курсов. При достижении частичного ответа проводили еще два курса Nivo-BeGEV; при полной ремиссии выполнялась ауто-ТГСК (кондиционирование в режиме BeEAM). Поддерживающая терапия анти-PD-1-ингибиторами или брентуксимабом ведотином не проводилась. Больные стратифицированы на две группы в зависимости от наличия факторов риска рецидива или прогрессирования заболевания. К группе высокого риска относились больные с наличием одного или нескольких факторов: первично рефрактерное течение, рецидив в течение менее 12 месяцев после завершения терапии первой линии, экстранодальное поражение при рецидиве. В группе стандартного риска данные факторы риска отсутствовали. Оценивали общую выживаемость и БСВ методом Каплана — Мейера. Различия между группами определяли с помощью log-rank теста.

Таблица. Характеристика пациентов с р/р кЛХ (*n* = 57)

Параметр	Стандартный риск рецидива и прогрессирования	Высокий риск рецидива и прогрессирования
Количество, n (%)	10 (17,5)	47 (82,5)
Мужчины, n (%)	3 (30)	24 (51,1)
Женщины, n (%)	7 (70)	23 (48,9)
Медиана (диапазон) возраста, лет	37 (24-46)	31 (18-57)
B-симптомы до Nivo-BeGEV, n (%)	2 (20)	10 (21,3)
I-II Стадия по Ann-Arbor, n (%)	3 (30)	12 (25,5)
III, III-IV по Ann-Arbor, n (%)	7 (70)	35 (74,4)
Два и более рецидива до Nivo-BeGEV, n (%)	1 (10)	9 (19,1)
Экстранодальное поражение,n (%)	0	17 (36,2)
Поражение костного мозга, n (%)	0	3 (6,4)
Количество факторов риска=1, n (%)	0	30 (63,8)
Количество факторов риска>1, n (%)	0	17 (36,2)

Результаты и обсуждение. К группе стандартного риска относилось 10 (17,5%) больных. К группе высокого риска относилось 47 (82,5%) больных. Медиана наблюдения составила 33,4 месяца, максимальный срок — 80,5 месяца. Общая выживаемость составила в обеих группах 100%. Трехлетняя БСВ составила 100% в группе стандартного риска рецидива по сравнению с 77,4% [95% ДИ 62,0–87,2%] в группе высокого риска рецидива (p = 0,14). Из 10 зарегистрированных событий ранний рецидив установлен у 7 (70%) больных, 3 (42,9%) из которых имели более 1 фактора риска рецидива.

Заключение. У больных с р/р течением кЛХ, относящихся к группе стандартного риска рецидива и прогрессирования, трехлетняя БСВ после ауто-ТГСК без поддерживающей терапии составила 100%, что может указывать на возможность отказа от ее проведения. В группе высокого риска рецидива трехлетняя БСВ составила 77,4%, что подчеркивает потенциал повышения показателей выживаемости за счет проведения поддерживающей терапии.

Федянина О.С.[1,2], Захарова А.М.[3], Щербакова З.А.[4], Васильев Г.И.[1], Кузнецова С.А.[1,2]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ БИОЧИПОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕГАКАРИОЦИТОВ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

[1]ЦТП ФХФ РАН; [2]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [3]МГУ им. М.В. Ломоносова; [4]Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина

Введение. Количество мегакариоцитов (МК) в полиморфном костном мозге (КМ) невелико, что значительно затрудняет их исследование в стандартном мазке. Клеточный биочип, прозрачная подложка с иммобилизованными антителами к поверхностным антигенам клеток, позволяет исследовать редкие клеточные популяции, поэтому хорошо подходит для исследования МК. При хронических миелопролиферативных заболеваниях, таких как эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и истинная полицитемия (Pv), размер и морфология МК являются важными факторами дифференциальной диагностики. В литературе подробно описаны гистологические исследования биопсий КМ пациентов с ЭТ и Pv, в то время как исследования морфологии МК в аспиратах КМ практически отсутствуют.

Цель работы. Исследовать распределение по стадиям созревания и размерам МК, выделенных из аспиратов КМ, у пациентов с ЭТ и Pv в сравнении с нормой при помощи клеточного биочипа.

Материалы и методы. Из 2,6 мл аспиратов КМ 25 здоровых доноров, 12 пациентов с диагнозом ЭТ и 4 пациента с диагнозом Pv. Анализ был выполнен при помощи клеточного биочипа с иммобилизованным монафрамом, F(ab)'2-фрагментом мышиного моноклонального антитела к гликопротеину IIb-IIIa (anti-CD41b). Мононуклеарную фракцию аспиратов КМ пациентов с ЭТ и Pv инкубировали с биочипом, связавшиеся с биочипом МК окрашивали по Паппенгейму и исследовали их морфологию при помощи микроскопии в светлом поле. Сравнение распределений проводили при помощи критерия Манна — Уитни. Диаметры МК были измерены в программе ImageJ.

Результаты и обсуждение. С помощью клеточного биочипа было проанализировано 17–586 МК у пациентов с ЭТ или Pv, и 5–348 МК у здоровых доноров. Было показано, что доля МК, находящихся на 1-й стадии созревания, у пациентов с ЭТ и Pv не отличается от нормы, доля МК на стадии 2 у пациентов с ЭТ и Pv значимо меньше, а на стадии 4 — значимо больше, чем в норме. Доля МК на 3-й стадии созревания у пациентов с ЭТ не отличалась от нормы, а у пациентов с Pv было значимо больше, чем у здоровых доноров. Значимых различий в доле МК на всех стадиях созревания у пациентов с ЭТ и Pv обнаружено не было. Распределение МК по размеру у пациентов с ЭТ отличалось от нормы с 1–3-й стадией созревания. При этом на стадии 1 МК пациентов с ЭТ имеют преимущественно меньший, а на стадиях 2–3 — больший размер. Размеры МК у пациентов с Pv не отличались от нормы на стадиях 1–2 и были значимо больше на стадии 3. Размеры МК у пациентов с ЭТ и Pv не отличались на стадии 2 и были значимо больше у пациентов с Pv на стадиях 1 и 3. Отличие в распределении по стадиям созревания у пациентов с ЭТ и Pv от нормы может отражать длительность стадий созревания. Длительность стадии 1 у пациентов с ЭТ и Pv по времени не отличается от нормы, стадия 2 проходит быстрее, а стадия 4 медленнее, стадия 3 проходит медленнее у пациентов с Pv по сравнению с нормой. Отличие в распределении по размеру может указывать на наличие внутренних нарушений мегакариоцитогенеза.

Заключение. В работе было показано, что клеточный биочип облегчает поиск и анализ МК, позволяет исследовать распределения МК по стадиям и по размеру. Работа поддержана Российским научным фондом, проект № 25-25-20193.

Финякина М.Н.[1], Латышев В.Д.[1,2], Цветаева Н.В.[1], Никулина О.Ф.[1], Чавынчак Р.Б.[1], Гальцева И.В.[1], Михайлова Е.А.[1], Лукина Е.А.[1]

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ (ПНГ)

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

Введение. ПНГ характеризуется высокой частотой нефропатии, в патогенезе которой обсуждается важная роль гемосидероза почек, развивающегося на фоне гемоглобинурии и/или гемосидеринурии, обусловленной хроническим внутрисосудистым гемолизом. Клинически поражение почек может проявляться эпизодами острого повреждения (ОПП) на фоне гемолитического криза и/или развитием хронической болезни почек (ХБП) различной степени тяжести.

Цель работы. Изучение факторов, ассоциированных с поражением почек, у пациентов с ПНГ. Оценка функциональной способности почек на фоне антикомплементарной терапии (АТ).

Материалы и методы. Провели анализ клинических и лабораторных показателей у 168 пациентов с ПНГ (n = 168), проходивших обследование в отделении орфанных заболеваний НМИЦ гематологии в 2015–2025 гг. (82 мужчины и 86 женщин, в возрасте от 19 до 83 лет, медиана — 42 года). Из 168 пациентов у 94 диагностировали классическую форму ПНГ, у 74 — ПНГ с предшествующей аплазией костного мозга (АА). Диагностика и стадирование ХБП проводились на основании среднего значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанного за период не менее трех месяцев. Лабораторные исследования включали стандартные гематологические показатели, дополнительно оценивали результаты МРТ в режиме T2* для выявления депозитов железа в корковом слое почек у пациентов, находящихся на АТ более 12 месяцев.

Результаты и обсуждение. Поражение почек было диагностировано у 43 (26%) пациентов, из них у 10 в анамнезе документировано ОПП на фоне гемолитического криза, которое в 3 случаях потребовало проведения гемодиализа. На фоне АТ и симптоматической терапии у 6 из 10 пациентов с ОПП функция почек восстановилась полностью, у 3 — диагностировали ХБП. Общая группа пациентов с ПНГ и ХБП составила 37 (22%) человек (медиана возраста — 42 года), из которых у 31 определены ранние стадии ХБП — С2–С3а, у 6 — продвинутые С3б–С5. Из 19 пациентов с ПНГ с предшествующей АА 18 ранее получали терапию циклоспорином А, длительность которой варьировала от 2 до 8 лет (медиана — 4 года). МРТ в режиме T2* на этапе до начала АТ была проведена 26 из 37 пациентов с ХБП в НМИЦ гематологии и выявила депозиты железа в корковом слое почек у всех пациентов, не получавших АТ. Повторная МРТ в режиме T2*, проведенная у 8 пациентов через 12 месяцев АТ, продемонстрировала регресс гемосидероза почек во всех случаях. Показатели СКФ на фоне регулярной патогенетической терапии у всех пациентов оставались стабильными, без отрицательной динамики.

Заключение. Поражение почек выявили у 43 из 168 (26%) пациентов с ПНГ, из них у 37 диагностировали ХБП с медианой СКФ 66 и 73 у больных с классической формой ПНГ и ПНГ с предшествующей АА соответственно. Важным фактором, ассоциированным с поражением почек при ПНГ, наиболее вероятно, является гемосидероз почек, документированный результатами МРТ в режиме T2*, который регрессирует на фоне постоянной терапии ингибиторами комплемента.

Таблица. Характеристика пациентов с ПНГ и ХБП

		ХБП + классическая ПНГ	ХБП + ПНГ из АА
		(n = 18/37)	(n = 19/37)
Длительность заболевания (лет)		8 (2–22)	4 (0–19)
Длительность АТ (лет)		4 (2–11)	3 (0–11)
Ответ на АТ	Оптимальный	12	7
	Субоптимальный	6	12
Медиана гемоглобина (г/л)		113 (65–171)	92 (53–147)
Медиана ретикулоцитов (10^9/л)		140 (57–414)	119 (38–417)
Медиана ЛДГ (Е/л)		283 (172–902)	298 (187–803)
Медиана билирубина (мкмоль/л)		21 (10–126)	27 (18–87)
Медиана СКФ (мл/мин/1,73 м^2)		66 (17–84)	73 (33–85)

Хайретдинов Р.К., Кривова С.П., Кузьмин В.П., Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ РУКАВ-ШУНТИРОВАНИЕ ЖЕЛУДКА С ОБХОДНЫМ АНАСТОМОЗОМ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. В настоящее время для снижения массы тела у взрослых с морбидным ожирением наиболее эффективным способом устойчивого снижения массы тела являются хирургические методы. По данным литературы, одним из неблагоприятных последствий данных операций является развитие анемического синдрома.

Цель работы. Изучение обмена железа у пациентов, перенесших бариатрическую операцию методом рукав-шунтирование желудка с обходным анастомозом.

Материалы и методы. В исследование были включены 21 женщина репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток составил 32,4 ± 7,7 года, с массой тела до операции — 123,2 ± 19,8 кг, с индексом массы тела — 45,2 ± 4,7 кг/м^2. Наблюдение проводилось в период с сентября 2023 по февраль 2025 года. Обследования проводились до операции, а также через 6, 12 и 18 месяцев после шунтирования желудка. Оценивали антропометрические данные, лабораторные показатели, включавшие общий анализ крови с показателями гемоглобина, эритроцитов, эритроцитарные индексы (MCV, MCHC); биохимические показатели — сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина, ферритин, С реактивный белок. После оперативного вмешательства согласно протоколу введения в послеоперационном периоде получали витаминно-минеральные комплексы, содержащих не менее 20 мг железа. Все пациенты, согласившиеся на участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Через шесть месяцев после желудочного шунтирования масса тела снизились на 28,9%. Эта тенденция сохранялась до 12 месяцев после операции, после чего показатель в большинстве случаев стабилизировался. Наблюдалось снижение концентрации гемоглобина на протяжении всего исследования. Через 18 месяцев после желудочного шунтирования средняя концентрация гемоглобина составила 87,6% от исходного значения. Количество пациентов с анемией увеличилось с 1,5% в начале исследования до 38,8% к 18-му месяцу. Распространенность железодефицитной анемии составила 23,9% в конце экспериментального периода. Концентрация ферритина также снизились в ходе исследования; доля лиц с низкими запасами железа увеличилась с 7,5% на исходном уровне до 37,3% через 18 месяцев после операции. Таким образом железодефицитная анемия или дефицит железа развивалось больше чем у трети пациентов и не корректировалась приемом витаминно-минеральных комплексов. Механизмами развития может быть снижение желудочной секреции, ведущая к нарушению ионизации пищевого железа; сокращение поверхности кишечной абсорбции. Следует отметить также плохую переносимость у них красного мяса, вследствие чего они сокращали его прием, что может быть одним из механизмов дефицита железа.

Заключение. Железодефицитная анемия, дефицит железа наблюдается практически у 40% пациентов, перенесших бариатрическую операцию рукав-шунтирование желудка с обходным анастомозом. Нарушение всасывания железа является основным механизмом ее развития. Среднего потребления железа в дозе 20 мг в день недостаточно для предотвращения дефицита железа.

Хамаганова Е.Г.[1], Дроков М.Ю.[1], Леонов Е.А.[1], Хижинский С.П.[1], Омарова Ф.А.[1], Масликова У.В.[1], Покровская О.С.[1], Кузьмина Л.А.[1], Гапонова Т.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ВЛИЯНИЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ДИВЕРГЕНЦИИ HLA КЛАССА I И II НА РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ HLA-ИДЕНТИЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. HED (HLA evolutionary divergence — HLA эволюционная дивергенция) определяется различиями в строении между двумя аллелями одной и той же HLA-специфичности. Для расчета используют метод Грэнтема, основанный на различиях боковых цепей аллелей HLA-молекул, который дает суррогатную оценку величины представляемого иммунопептидома. Презентация широкого спектра

антигенных пептидов ведет к усилению иммунного ответа. Высокие показатели HED увеличивают противоопухолевый ответ при терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с солидными опухолями, предсказывают отторжение при трансплантации печени, и влияют на выживаемость пациентов после трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несостоятельность трансплантата (НТ) — тяжелое осложнение алло-ТГСК, сопровождающееся значительным снижением выживаемости.

Цель работы. Изучить влияние HED класса I и II на развитие НТ после HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1-идентичных алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включен 151 пациент (93 с острым миелоидным лейкозом, 58 с острым лимфобластным лейкозом), которым в 2020–2024 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнена алло-ТГСК от HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1-идентичных доноров: 70 родственных и 81 неродственного донора. Все пациенты находились в полной ремиссии (ПР). Пациенты и доноры HLA-типированы методом секвенирования следующего поколения (NGS) с высоким разрешением. Для подсчета HED использован находящийся в открытом доступе алгоритм https://txor.shinyapps.io/ched/, определяющий HED для каждой пары аллелей HLA-генов: A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. Характеристики пациентов обобщены с использованием описательной статистики. Категориальные переменные представлены количеством (*n*, %), непрерывные переменные — медианами. Для оценки различий между двумя группами использован критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. HED класса I варьировала от 0 до 31,735 (медиана — 20,768), класса II — от 0 до 36,944 (медиана — 20,764). Пациенты с HED класса I больше медианы (*n* = 76) не имели статистически значимых различий с пациентами с HED класса I меньше медианы (*n* = 75), за исключением более частого развития НТ после алло-ТГСК — 14% vs. 4%, *p* = 0,046, в основном обусловленной развитием 1-чной НТ — 8% vs. 1%, *p* = 0,116 (табл. 1). Пациенты с HED класса II больше медианы (*n* = 73) не имели статистически достоверных различий с пациентами с HED класса II меньше медианы (*n* = 78), однако у них наблюдалась тенденция к более частому развитию 2-чной НТ — 8% vs. 1%, *p* = 0,057 (табл. 2).

Заключение. Высокая величина иммунопептидома, презентируемого молекулами класса I, сопровождается более частым развитием 1-чной НТ (неприживлением трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток). Высокая величина иммунопептидома, презентируемого молекулами класса II, сопровождается частым развитием 2-чной НТ, развивающейся после начального приживления HLA-идентичного трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Данные были получены в рамках клинической апробации «Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопетидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент — донор для трансплантации у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81–C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60–D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой».

Таблица 1. Основные клинические характеристики группы в зависимости от величины HED класса I (A+B+C) при HLA-совместимых алло-ТГСК

Характеристика	HED класса I меньше медианы	HED класса I больше медианы	*p*-value
	n = 75	*n* = 76	
Пол пациента, *n* (%)			
м	30 (40)	34 (45)	0,67244
ж	45 (60)	42 (55)	
Возраст пациента, годы, медиана (разброс)	37 (18–60)	37 (20–63)	*p* > 0,05
Диагнозы, *n* (%)			
ОМЛ	49 (65)	44 (58)	0,440
ОЛЛ	26 (35)	32 (42)	
Статус заболевания, *n* (%)			
ПР1	63(84)	61 (80)	0,699
ПР2+	12 (16)	15 (20)	
Вид алло-ТГСК, *n* (%):			
Родственная совместимая	35 (47)	35 (46)	*p* > 0,05
Неродственная совместимая	40 (53)	41 (54)	
Номер алло-ТГСК, *n* (%)			
1-я	74 (99)	71 (93)	0,218
2-я	1 (1)	5 (7)	
Пол донора, *n* (%)			
м	43 (57)	44 (58)	*p* > 0,05
ж	32 (43)	32 (42)	
Возраст донора, годы, медиана (разброс)	31 (8–60)	34 (16–66)	*p* > 0,05
Режим кондиционирования, *n* (%)			
Миелоаблативный	10 (13)	7 (9)	0,587
Пониженной интенсивности	65 (87)	69 (92)	
Источник трансплантата, *n* (%)			
КМ	7 (9)	9 (12)	*p* > 0,05
СКК	68 (91)	67 (89)	
НТ, *n* (%)			
нет	72 (96)	65 (86)	0,046
да	3 (4)	11 (14)	
1-чная НТ, *n* (%)			
нет	74 (99)	70 (92)	0,116
да	1 (1)	6 (8)	
2-чная НТ, *n* (%)			
нет	73 (98)	71 (93)	0,442
да	2 (2)	5 (7)	
Острая РТПХ 2–4-й степени, *n* (%)			
нет	72 (96)	70 (92)	0,505
да	3 (4)	6 (8)	
Хроническая РТПХ, *n* (%)			
нет	64 (85)	62 (82)	0,688
да	11 (15)	14 (18)	
Длительность наблюдения после алло-ТГСК, месяцы, медиана (разброс)	20 (1–39)	16 (2–39)	*p* > 0,05

Таблица 2. Основные клинические характеристики (*n* = 151) в зависимости от величины HED класса II (DRB1+DQB1) при HLA-совместимых алло-ТГСК

Характеристика	HED класса II меньше медианы	HED класса II больше медианы	*p*-value
	n = 78	*n* = 73	
Пол пациента, *n* (%)			
м	33 (42)	31(42)	> 0,05
ж	45 (58)	42 (58)	
Возраст пациента, годы, медиана (разброс)	37 (19–63)	36 (18–63)	> 0,05
Диагнозы, *n* (%)			
ОМЛ	48 (62)	45 (62)	> 0,05
ОЛЛ	30 (38)	28 (38)	
Статус заболевания, *n* (%)			
ПР1	66 (85)	58 (79)	0,524
ПР2+	12 (15)	15 (21)	
Вид алло-ТГСК, *n* (%)			
Родственная совместимая	38 (49)	32 (44)	0,625
Неродственная совместимая	40 (51)	41 (56)	
Номер алло-ТГСК, *n* (%)			
1-я	75 (96)	70 (96)	> 0,05
2-я	3 (4)	3 (4)	
Пол донора, *n* (%)			
м	48 (62)	39 (53)	0,328
ж	30 (38)	34 (47)	
Возраст донора, годы, медиана (разброс)	34 (8–64)	31 (15–66)	> 0,05
Режим кондиционирования, *n* (%)			
Миелоаблативный	7 (9)	10 (14)	0,443
Немиелоаблативный	71 (91)	63 (86)	
Источник трансплантата, *n* (%)			
КМ	7 (9)	9 (12)	0,6
СКК	71 (91)	64 (88)	
НТ, *n* (%):			
нет	73 (94)	64 (88)	0,266
да	5 (6)	9 (12)	
1-чная НТ, *n* (%)			
нет	74 (95)	70 (96)	> 0,05
да	4 (5)	3 (4)	
2-чная НТ, *n* (%)			
нет	77 (99)	67 (92)	0,057
да	1 (1)	6 (8)	
Острая РТПХ 2–4-й степени, *n* (%)			
нет	73 (94)	69 (95)	> 0,05
да	5 (6)	4 (5)	
Хроническая РТПХ, *n* (%)			
нет	66 (85)	60 (82)	0,827
да	12 (15)	13 (18)	
Длительность наблюдения после алло-ТГСК, месяцы, медиана (разброс)	17 (1–39)	19 (1–39)	> 0,05

Хамаганова Е.Г.[1], Дроков М.Ю.[1], Леонов Е.А.[1], Хижинский С.П.[1], Омарова Ф.А.[1], Масликова У.В.[1], Покровская О.С.[1], Кузьмина Л.А.[1], Гапонова Т.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ДИВЕРГЕНЦИЯ HLA КЛАССА I И II ПРИ HLA-НЕСОВМЕСТИМЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. HED (HLA evolutionary divergence — HLA эволюционная дивергенция) отражает разнообразие представляемого HLA-молекулами иммунопептидома. Показано, что HED предсказывает вероятность ответа опухолей на иммунотерапию. Данные о влиянии HED на результаты алло-ТГСК противоречивы. Реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) обусловливает эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Изучить влияние HED класса I и класса II реципиентов и доноров на результаты HLA-несовместимых алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 165 пациентов (105 пациентов с острым миелоидным лейкозом — ОМЛ, 60 пациентов с острым лимфобластным лейкозом — ОЛЛ), которым в 2020–2024 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена алло-ТГСК от HLA-несовместимых доноров: 132 родственных HLA-гаплоидентичных и 33 неродственных частично совместимых. Все пациенты находились в полной ремиссии (ПР). Пациенты и доноры HLA-типированы методом секвенирования следующего поколения (NGS) с высоким разрешением. Для подсчета HED использован находящийся в открытом доступе алгоритм https://txor.shinyapps.io/ched/, определяющий HED для каждой пары аллелей HLA-генов: A, -B, -C, -DRB1, -DQB1. Характеристики пациентов обобщены с использованием описательной статистики. Категориальные переменные представлены количеством (*n*, %), непрерывные переменные — медианами. Для оценки различий между двумя группами использован критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. HED класса I пациентов варьировала от 0 до 32,425 (медиана — 20,006), класса II — от 0 до 36,944 (медиана — 22,034). HED класса I доноров варьировала от 0 до 30,740 (медиана — 19,823), класса II — от 0 до 36,989 (медиана — 21,640). У пациентов с HED класса I пациента выше медианы (табл. 1) выявлено статистически значимое повышение развития 1-чной несостоятельности трансплантата (НТ) по сравнению с пациентами с HED класса I пациента ниже медианы — 6% vs. 18% (p = 0,018). Не отмечено различий в частоте развития 1-чной или 2-чной НТ, острой или хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), рецидива заболевания у пациентов с HED класса II пациента выше

Таблица 1. Основные характеристики исследованной группы в зависимости от величины HED класса I (A+B+C) пациента

Характеристика	HED генов HLA класса I меньше медианы	HED генов HLA класса I больше медианы	*p*-value
	n = 83	*n* = 82	
Пол пациента, *n* (%)			
м	29 (35)	40 (49)	0,0835
ж	54 (65)	42 (51)	
Возраст пациента, годы, медиана (разброс)	37 (18–64)	36 (18–63)	> 0,05
Диагнозы, *n* (%)			
ОМЛ	59 (71)	46 (56)	0,053
ОЛЛ	24 (29)	36 (44)	
Статус заболевания, *n* (%)			
ПР1	57 (69)	58 (71)	0,8658
ПР2+	26 (31)	24 (29)	
Вид алло-ТГСК, *n* (%):			
Гаплоидентичная родственная	67 (81)	65 (79)	0,8477
Неродственная частично-совместимая	16 (19)	17 (21)	
Номер алло-ТГСК, *n* (%)			
1-я	68 (82)	68 (83)	> 0,05
2-я	15 (18)	14 (17)	
Пол донора, *n* (%):			
м	44 (53)	48 (58)	0,5318
ж	39 (47)	34 (42)	
Пациент — м, донор — ж, *n* (%)			
нет	69 (83)	67 (82)	0,8405
да	14 (17)	15 (18)	
Возраст донора, годы, медиана (разброс)	34 (17–66)	38 (13–69)	>0,05
Режим кондиционирования *n* (%)			
Миелоаблативный	4 (5)	3 (4)	>0,05
Пониженной интенсивности	79 (95)	79 (96)	
НТ, *n* (%):			
нет	76 (92)	61 (74)	0,0037
да	7 (8)	21 (26)	
1-чная НТ, *n* (%):			
нет	78 (94)	67 (82)	0,0178
да	5 (6)	15 (18)	
2-чная НТ, *n* (%):			
нет	81 (98)	76 (93)	0,1677
да	2 (2)	6 (7)	
Острая РТПХ 2–4-й степени, *n* (%):			
нет	71 (86)	65 (79)	0,3132
да	12 (14)	17 (21)	
Хроническая РТПХ, *n* (%):			
нет	64 (77)	61 (74)	0,7192
да	19 (23)	21 (26)	
Рецидив, *n* (%):			
нет	64 (77)	66 (80)	0, 7039
да	19 (23)	16 (20)	
Длительность наблюдения после алло-ТГСК, месяцы, медиана (разброс)	17 (1–40)	19 (1–36)	>0,05

Таблица 2. Основные характеристики исследованной группы в зависимости от величины HED класса II (DRB1 + DQB1) донора

Характеристика	HED генов HLA класса II меньше медианы	HED генов HLA класса II больше медианы	*p*-value
	n = 83	*n* = 82	
Пол пациента, *n* (%)			
м	37 (45)	32 (39)	0,529
ж	46 (55)	50 (61)	
Возраст пациента, годы, медиана (разброс)	35 (19–64)	37 (18–62)	> 0,05
Диагнозы, *n* (%)			
ОМЛ	54 (65)	51 (62)	0,7476
ОЛЛ	29 (35)	31 (38)	
Статус заболевания, *n* (%)			
ПР1	56 (67)	59 (72)	0,612
ПР2+	27 (33)	23 (28)	
Вид алло-ТГСК, *n* (%)			
Гаплоидентичная родственная	68 (82)	64 (78)	0,5644
Неродственная частично-совместимая	15 (18)	18 (22)	
Номер алло-ТГСК, *n* (%):			
1-я	67 (81)	69 (84)	0,6832
2-я	16 (19)	13 (16)	
Пол донора, *n* (%):			
м	41 (49)	51 (62)	0,1176
ж	42 (51)	31 (38)	
Пациент — м, донор — ж, *n* (%):			
нет	63 (76)	73 (89)	0,04
да	20 (24)	9 (11)	
Возраст донора, годы, медиана (разброс)	38 (18–69)	36 (13–67)	>0,05
Режим кондиционирования *n* (%)			
Миелоаблативный	4 (5)	3 (4)	>0,05
Пониженной интенсивности	79 (95)	79 (96)	
НТ, *n* (%)			
нет	65 (78)	72 (88)	0,1459
да	18 (22)	10 (12)	
1-чная НТ, *n* (%)			
нет	71 (86)	74 (90)	0,4753
да	12 (14)	8 (10)	
2-чная НТ, *n* (%)			
нет	77 (93)	80 (98)	0,277
да	6 (7)	2 (2)	
Острая РТПХ 2–4-й степени, *n* (%)			
нет	65 (78)	72 (88)	0,1603
да	18 (22)	11 (12)	
Хроническая РТПХ, *n* (%)			
нет	62 (75)	63 (77)	0,8562
да	21 (25)	19 (23)	
Рецидив, *n* (%)			
нет	60 (73)	70 (85)	0,0561
да	23 (27)	12 (15)	
Длительность наблюдения после алло-ТГСК, месяцы, медиана (разброс)	16 (1–37)	20 (1–40)	>0,05

медианы по сравнению с пациентами с HED класса II пациента ниже медианы также, как у пациентов с HED класса I донора выше медианы по сравнению с пациентами с HED класса I донора ниже медианы. У пациентов с HED класса II донора выше медианы (табл. 2) выявлена выраженная тенденция к снижению частоты рецидива после алло-ТГСК по сравнению с пациентами с HED класса II донора ниже медианы — 15% vs. 27% (p = 0,056).

Заключение. Высокое значение HED класса I пациента, отражающее презентацию широкого спектра антигенных пептидов, включая антигенные пептиды донора, остаточным Т-клеткам хозяина, сопровождается более частым развитием 1-чной несостоятельности трансплантата. Значительное разнообразие представляемого донором иммунопептидома в контексте молекул HLA класса II, включая опухоль-ассоциированные антигены, способствует развитию эффекта РТПЛ после алло-ТГСК и снижению частоты развития рецидива. Данные были получены в рамках клинической апробации «Профилактика развития несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием определения эволюционной дивергенции иммунопетидома системы HLA в алгоритме подбора пар реципиент — донор для трансплантации у взрослых пациентов с злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые обозначены как первичные или предположительно первичные (C81–C96), миелодиспластическими синдромами (D46), апластическими анемиями (D60–D64), другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (D47) с целью снижения числа повторных трансплантаций в сравнении с рутинной практикой».

Хамаганова Е.Г.[1], Кузьминова Е.П.[1], Леонов Е.А.[1], Хижинский С.П.[1], Гапонова Т.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ И ХОРОШО ДОКУМЕНТИРОВАННЫЕ HLA-АЛЛЕЛИ РУССКИХ: ВЕРСИЯ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

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

Введение. Каталоги распространенных (Com) и хорошо документированных (WD) HLA-аллелей, первый из которых был создан Американским обществом гистосовместимости и иммуногенетики (ASHI — American Society of Histocompatibility and Immunogenetics) в 2007 г., используются в качестве референсных при анализе результатов HLA-типирования для разрешения возникающих при типировании неоднозначностей, а также для исследования распространенности любых HLA-аллелей в разных регионах мира. Распределение HLA-аллелей значительно варьирует как между этносами, так и внутри них.

Цель работы. Составить каталог распространенных и хорошо-документированных (CWD) HLA-аллелей русских.

Материалы и методы. В исследование включены 10 795 доноров Федерального регистра доноров костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток, самоопределившихся как русские, которые были HLA-типированы в лаборатории тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 в высоком разрешении методом NGS (MiSeq, Illumina, США). 5273 донора рекрутированы в Нижнем Новгороде и Нижегородской области; 2577 доноров — в Москве и Московской области; 1968 доноров — в других областях Центрального федерального округа, 977 доноров — в разных областях России, не вошедших ни в одну из трех вышеперечисленных выборок. Установленные HLA-аллели отнесены к Com, если они были определены с частотой не менее 3-х раз в каждой из первых трех выборок. WD аллели отвечали одному из двух критериев: первый — выявление не менее пяти раз в общей совокупности доноров (при этом они не соответствовали распространенным аллелям), второй — выявление не менее трех раз в общем HLA-гаплотипе.

Результаты и обсуждение. Составлен каталог CWD HLA-аллелей русской популяции в сравнении с данными европейского каталога EFI — CWD (табл. 1 и 2). Из 412 выявленных у русских HLA-аллелей к Com относился 101 аллель, из которых 91 являлся Com в каталоге EFI-CWD, т.е. 90% распространенных аллелей русских совпадали с таковыми в EFI-CWD. Из 192 CWD HLA-аллелей русских более 75% относились к таковым в EFI-CWD. У русских отсутствовали некоторые аллели, относящиеся к Com в EFI-CWD. Также у русских имелись Com и WD аллели, не относящиеся к таковым в EFI-CWD. Полученные нами данные указывают как на HLA-генетическую близость русских с другими европейскими популяциями, так и на то, что каталог EFI-CWD не может использоваться в качестве референсного для русских, для которых нужен собственный каталог CWD HLA-аллелей.

Заключение. Только 90% распространенных и 75% распространенных и хорошо документированных аллелей русских совпадают с таковыми аллелями в европейском каталоге EFI-CWD, что указывает на необходимость иметь собственный каталог распространенных и хорошо документированных HLA-аллелей для русской популяции, первая версия которого создана в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Таблица 1. Распространенные и хорошо документированные HLA-аллели класса I у русских в сравнении со статусом в каталоге EFI — CW

№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус	№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус	№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус
1	*A*01:01*	11,852	C	C	1	*B*07:02*	12,446	C	C	1	*C*01:02*	3,997	C	C
2	*A*01:02*	0,056	WD1	C	2	*B*07:04*	0,213	C	C	2	*C*02:02*	6,443	C	C
3	*A*01:03*	0,032	WD1	C	3	*B*07:05*	0,232	C	C	3	*C*02:151*	0,037	WD1	-
4	*A*02:01*	27,404	C	C	4	*B*07:06*	0,065	C	WD	4	*C*03:02*	0,681	C	C
5	*A*02:02*	0,079	WD1	C	5	*B*07:07*	0,023	WD1	-	5	*C*03:03*	4,067	C	C
6	*A*02:05*	0,584	C	C	6	*B*07:10*	0,051	C	C	6	*C*03:04*	5,734	C	C
7	*A*02:06*	0,361	C	WD	7	*B*08:01*	6,832	C	C	7	*C*04:01*	13,307	C	C
8	*A*02:07*	0,13	C	WD	8	*B*13:01*	0,023	WD1	C	8	*C*05:01*	3,692	C	C
9	*A*02:09*	0,046	WD1	-	9	*B*13:02*	5,785	C	C	9	*C*06:02*	11,274	C	C
10	*A*02:17*	0,083	C	WD	10	*B*14:01*	0,139	C	C	10	*C*07:01*	11,57	C	C
11	*A*02:35*	0,023	WD1	-	11	*B*14:02*	2,214	C	C	11	*C*07:02*	13,969	C	C
12	*A*03:01*	14,227	C	C	12	*B*15:01*	5,183	C	C	12	*C*07:04*	2,418	C	C
13	*A*03:02*	0,195	C	C	13	*B*15:07*	0,032	WD1	WD	13	*C*07:06*	0,093	WD1	WD
14	*A*03:20*	0,019	WD2	-	14	*B*15:08*	0,056	WD1	-	14	*C*07:18*	0,19	C	C
15	*A*11:01*	6,035	C	C	15	*B*15:16*	0,051	WD1	WD	15	*C*08:01*	0,259	C	C
16	*A*23:01*	2,371	C	C	16	*B*15:17*	0,306	C	C	16	*C*08:02*	2,316	C	C
17	*A*24:02*	10,888	C	C	17	*B*15:18*	0,12	C	C	17	*C*08:03*	0,31	C	-
18	*A*24:03*	0,111	C	C	18	*B*15:220*	0,037	WD1	-	18	*C*08:22*	0,037	WD1	-
19	*A*25:01*	4,807	C	C	19	*B*15:24*	0,037	WD1	WD	19	*C*12:02*	2,209	C	C
20	*A*26:01*	4,77	C	C	20	*B*18:01*	7,42	C	C	20	*C*12:03*	9,87	C	C
21	*A*26:08*	0,069	WD1	C	21	*B*18:03*	0,222	C	C	21	*C*14:02*	0,94	C	C
22	*A*29:01*	0,338	C	C	22	*B*27:02*	1,126	C	C	22	*C*14:03*	0,028	WD1	C
23	*A*29:02*	0,75	C	C	23	*B*27:05*	4,141	C	C	23	*C*15:02*	1,487	C	C
24	*A*30:01*	2,121	C	C	24	*B*27:07*	0,023	WD1	WD	24	*C*15:04*	0,097	C	WD

Продолжение таблицы 1

№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус	№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус	№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус
25	*A*30:02*	0,176	C	C	25	*B*27:12*	0,032	WD1	-	25	*C*15:05*	0,403	C	C
26	*A*30:04*	0,167	C	C	26	*B*27:14*	0,227	C	-	26	*C*15:06*	0,046	WD1	C
27	*A*31:01*	2,279	C	C	27	*B*35:01*	6,693	C	C	27	*C1*15:11*	0,023	WD2	C
28	*A*31:08*	0,023	WD1	C	28	*B*35:02*	1,306	C	C	28	*C1*15:13*	0,208	C	-
29	*A*32:01*	3,145	C	C	29	*B*35:03*	2,478	C	C	29	*C*16:01*	0,672	C	C
30	*A*33:01*	1,237	C	C	30	*B*35:08*	0,426	C	C	30	*C*16:02*	0,394	C	C
31	*A*33:03*	0,824	C	C	31	*B*37:01*	1,005	C	C	31	*C*16:04*	0,185	C	C
32	*A*66:01*	0,634	C	C	32	*B*38:01*	3,571	C	C	32	*C*17:01*	0,551	C	C
33	*A*68:01*	3,159	C	C	33	*B*39:01*	2,052	C	C	33	*C*17:03*	2,228	C	C
34	*A*68:02*	0,417	C	C	34	*B*39:06*	0,287	C	C	34	*C*18:02*	0,046	C	WD
35	*A*68:24*	0,116	WD1	C	35	*B*39:24*	0,097	C	WD					
36	*A*69:01*	0,083	C	C	36	*B*40:01*	3,474	C	C					
						*B*40:02*	2,242	C	C					
						*B*40:06*	0,116	WD1	C					
						*B*41:01*	0,736	C	C					
						*B*41:02*	2,214	C	C					
						*B*44:02*	4,604	C	C					
						*B*44:03*	3,117	C	C					
						*B*44:05*	0,778	C	C					
						*B*44:27#*	1,126	C	#					
						*B*45:01*	0,144	C	C					
						*B*46:01*	0,111	C	WD					
						*B*47:01*	0,255	C	C					
						*B*48:01*	0,533	C	WD					
						*B*49:01*	1,269	C	C					
						*B*50:01*	1,075	C	C					
						*B*50:02*	0,032	WD1	WD					
						*B*51:01*	4,284	C	C					
						*B*51:05*	0,028	WD1	C					
						*B*51:07*	0,042	WD1	C					
						*B*51:08*	0,088	WD1	C					
						*B*52:01*	2,246	C	C					
						*B*53:01*	0,125	WD1	C					
						*B*54:01*	0,074	WD1	-					
						*B*55:01*	0,968	C	C					
						*B*55:02*	0,023	WD1	WD					
						*B*56:01*	1,13	C	C					
						*B*57:01*	2,774	C	C					
						*B*57:02*	0,046	WD1	C					
						*B*58:01*	0,88	C	C					
						*B*73:01*	0,088	C	C					

Таблица 2. Распространенные и хорошо документированные HLA-аллели класса II у русских в сравнении со статусом в каталоге EFI-CWD

№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус	№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус
1	*DRB1*01:01*	11,39	C	C	1	*DQB1*02:01*	9,314	C	C
2	*DRB1*01:02*	1,408	C	C	2	*DQB1*02:02*	9,472	C	C
3	*DRB1*01:03*	0,19	C	C	3	*DQB1*03:01*	20,088	C	C
4	*DRB1*03:01*	8,069	C	C	4	*DQB1*03:02*	7,735	C	C
5	*DRB1*04:01*	4,085	C	C	5	*DQB1*03:03*	5,303	C	C
6	*DRB1*04:02*	1,19	C	C	6	*DQB1*03:04*	0,57	C	C
7	*DRB1*04:03*	0,732	C	C	7	*DQB1*03:05*	0,227	C	C
8	*DRB1*04:04*	2,821	C	C	8	*DQB1*03:19*	0,032	WD1	C
9	*DRB1*04:05*	0,408	C	C	9	*DQB1*04:01*	0,042	WD1	C
10	*DRB1*04:06*	0,056	WD1	C	10	*DQB1*04:02*	3,516	C	C
11	*DRB1*04:07*	0,514	C	C	11	*DQB1*05:01*	13,756	C	C
12	*DRB1*04:08*	0,686	C	C	12	*DQB1*05:02*	5,058	C	C
13	*DRB1*04:10*	0,037	WD1	C	13	*DQB1*05:03*	1,686	C	C
14	*DRB1*07:01*	14,284	C	C	14	*DQB1*05:04*	0,25	C	C
15	*DRB1*08:01*	3,446	C	C	15	*DQB1*06:01*	1,654	C	C
16	*DRB1*08:02*	0,046	WD1	C	16	*DQB1*06:02*	11,7	C	C
17	*DRB1*08:03*	0,25	C	C	17	*DQB1*06:03*	6,994	C	C
18	*DRB1*08:04*	0,111	C	C	18	*DQB1*06:04*	1,913	C	C
19	*DRB1*09:01*	1,468	C	C	19	*DQB1*06:09*	0,528	C	C
20	*DRB1*10:01*	0,931	C	C					
21	*DRB1*11:01*	6,42	C	C					
22	*DRB1*11:02*	0,042	WD1	C					
23	*DRB1*11:03*	0,885	C	C					
24	*DRB1*11:04*	4,97	C	C					
25	*DRB1*12:01*	1,95	C	C					
26	*DRB1*12:02*	0,102	C	C					
27	*DRB1*13:01*	6,781	C	C					
28	*DRB1*13:02*	2,464	C	C					
29	*DRB1*13:03*	3,363	C	C					
30	*DRB1*13:05*	0,125	C	C					
31	*DRB1*13:15*	0,037	WD1	C					
32	*DRB1*14:01*	0,996	C	C					

Продолжение таблицы 2

№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус	№ аллеля п/п	Аллель	Частота аллеля у русских (2n = 21590)	CWD статус у русских	EFI — CWD статус
33	*DRB1*14:03*	0,046	WD1	WD					
34	*DRB1*14:04*	0,083	C	C					
35	*DRB1*14:05*	0,042	WD1	WD					
36	*DRB1*14:06*	0,023	WD1	0					
37	*DRB1*14:07*	0,037	WD1	WD					
38	*DRB1*14:54*	0,63	C	C					
39	*DRB1*15:01*	12,492	C	C					
40	*DRB1*15:02*	1,616	C	C					
41	*DRB1*16:01*	4,303	C	C					
42	*DRB1*16:02*	0,199	C	C					

Хамитов Р.Г.[1], Аюпова Р.Ф.[1], Стрельникова Е.В.[1], Жибурт Е.Б.[2]

РАЗВИТИЕ ДОНОРСТВА КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

[1]ГБУЗ «Республиканская станция переливания крови», г. Уфа; [2]Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова

Введение. В Республике Башкортостан в начале XXI века кровь заготавливали 35 медицинских организаций. К 2017 году вся заготовка крови и производство ее компонентов централизованы на Республиканской СПК (РСПК).

Цель работы. Оценить практику донаций крови и ее компонентов на РСПК.

Материалы и методы. Для выявления особенностей организации донорства крови и ее компонентов на РСПК методом сплошного наблюдения изучили виды донорства и донаций крови и ее компонентов в 2017–2024 гг. Результаты оценили методами описательной и дискриминантной статистики при уровне значимости менее 0,05.

Результаты и обсуждение. Динамика количества донаций крови и ее компонентов разнонаправленна. В течение исследуемого периода в регионе возрастала потребность в донорских эритроцитах, соответственно заготовка крови возросла на 37,5%. Материальные возможности не позволили продолжить практику заготовки эритроцитов методом афереза. Потребность в аферезных тромбоцитах возросла на 82,2%, а в аферезной плазме — сократилась на 90,9%. Доля доноров выездной бригады сократилась с 11,6 до 4,4% ($p < 0,001$). При этом в начале пандемии доля выездных доноров сократилась до 9,1%. Однако в следующем году доля выездных доноров увеличилась до 15,9%, поскольку многим организованным коллективам (студенты, силовые структуры, органы власти, заводы и др.), отозвавшимся на агитационную работу РСПК, оказалось удобнее принять у себя донорскую бригаду, сократить потерю рабочего времени и риск инфицирования в общественном транспорте. С окончанием пандемии вновь приоритетным фактором мотивации и доноров, и персонала стали комфортные условия приема доноров в РСПК. В 2017–2018 гг. увеличение потребности в аферезе тромбоцитов обусловило необходимость более активного рекрутирования регулярных доноров, в том числе и из лиц, впервые сдавших кровь на выезде.

Заключение. В 2017–2024 гг. в работе РСПК в регионе произошли изменения заготовки: крови — рост на 37,5%, аферезных тромбоцитов — рост на 82,2%, аферезной плазмы — сокращение на 90,9%. В условиях пандемии COVID-19 (11.03.2020–05.05.2023) в организации донорства произвели несколько маневров: пропаганда выездных донаций и увеличение доли выездных доноров до с 11,6 до 15,9% ($p < 0,001$); увеличение доли регулярных доноров в стационаре, при котором средняя ежегодного количества донаций 1 донора в исследуемый период увеличилась на 9,9%; рост контингента доноров афереза клеток крови — на 305,2%. В постпандемийный период сократилась потребность в выездных донациях, при этом сохранился акцент на увеличение активности регулярных доноров, рекрутирования доноров тромбоцитов. Таким образом, в течение исследуемого периода РСПК полностью обеспечила потребность медицинских организаций Республики Башкортостан в компонентах донорской крови. Этот вывод подтверждается двумя обстоятельствами: во-первых, на РСПК не зарегистрировано отказов на заявки из лечебных организаций, во-вторых, не зарегистрировано переноса плановых хирургических операций из-за дефицита крови.

Хапугина А.Е., Коптева О.С., Гапоненко И.Н., Сергеев В.С., Петраш Ю.А., Шакирова А.И., Лепик К.В., Попова М.О., Кулагин А.Д.

ОТРАБОТКА ПРОТОКОЛА ПРОБОПОДГОТОВКИ ОБРАЗЦОВ ПРОДУКТА CAR-T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ PGCT-002 ДЛЯ ОЦЕНКИ ОСТАТОЧНЫХ ЧАСТИЦ ЛЕНТИВИРУСА МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

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

Введение. Рекомбинантные лентивирусные вектора (РЛВ) часто используются в производстве продуктов на основе генетически модифицированных клеток, что требует контроля содержания остаточных РЛВ как производственных примесей. Определение концентрации белка p24 служит распространенным методом количественного содержания РЛВ [Transfiguracion et al., 2020], для чего в рамках производственного контроля применяют иммуноферментный анализ (ИФА) [Geraerts et al., 2006].

Цель работы. Оценка влияния компонентов клеточного продукта (клетки человека, компоненты клеточного дебриса) на правильность результатов ИФА как этап подготовки к валидации метода.

Материалы и методы. Для разработки протокола пробоподготовки образцов продукта на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) для определения содержания примесей РЛВ методом ИФА проводили анализ концентрации p24 с использованием коммерческого набора Lentivirus Titer p24 ELISA Kit (GenScript, Cat. № L00938; диапазон определения 31,25–2000 пкг/мл) согласно инструкции производителя. Эталонные образцы (ЭО) готовили путем бинарных разведений коммерческого РЛВ с генетической кассетой, кодирующей белок GFP под контролем промотора EF1a в буфере для криоконсервации CAR-T-препарата (8 образцов). В качестве испытуемых образцов (ИО) использовали смеси тех же РЛВ с клетками THP-1. Исследовали два варианта пробоподготовки: (1) добавление РЛВ к клеточной суспензии с последующим центрифугированием и анализом супернатанта ($n = 8$); (2) добавление РЛВ к супернатанту клеток после центрифугирования ($n = 8$). Для каждого типа образцов было приготовлено по 1 серии разведений (в 3 технических проворностях). Полученные результаты оценки p24 в ИО переводили в количество частиц РЛВ/мл образца и сравнивали с таковыми, полученными для ЭО. Выполняли расчет средних значений, стандартного отклонения, а также коэффициента вариации (CV) средних в серии ИО от ЭО для каждой концентрации. Для оценки значимости различий в выборках использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным показатели OD в образцах негативных контролей для каждой серии разведений были ниже 0,1, значение R2 калибровочной кривой составило 1,0, что соответствовало критериям качественности постановки. Средние значения концентрации РЛВ в ИО значимо не отличались от таковых в ЭО ни для одной из исследованных концентраций РЛВ ($p > 0,8748$). CV полученных средних значений концентрации ЛВ для разведений от 1 562 500 до 25 000 000 РЛВ/мл варьировал в пределах 20%, для концентраций 390 625–781 250 РЛВ/мл и составил 27%.

Полученные значения CV находятся в пределах приемлемости по показателю правильности (менее 30%).

Заключение. Проведенный анализ не выявил влияния присутствия в образце клеток человека на результаты определения количества частиц РЛВ вне зависимости от их концентрации. Присутствие компонентов клеток после центрифугирования суспензии также не оказывает ингибирующего действия на данный показатель. Оба протестированных варианта пробоподготовки приемлемы для оценки примесей РЛВ с использованием набора реагентов p24 ELISA Kit в продуктах CAR-T.

Харасова З.М., Митина Т.А., Белоусов К.А., Трифонова Е.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕНЕТОКЛАКСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В ГБУЗ МО «МОНИКИ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

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

Введение. Терапия острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в настоящее время остается сложной задачей. Применение венетоклакса улучшает прогнозы лечения у пациентов, не являющихся кандидатами на аллогенную трансплантацию стволовых кроветворных клеток.

Цель работы. Оценка эффективности терапии венетоклакса в комбинации с гипометилирующими агентами (ГМА) у пациентов с острым миелоидным лейкозом.

Материалы и методы. 41 пациент с ОМЛ получал терапию венетоклаксом в комбинации с ГМА. Среди пациентов 17 женщин (41,5%), 24 мужчин (58,5%) в возрасте от 28 до 75 лет (Me 54 года). Из них 9 (22%) — с впервые выявленным ОМЛ и 32 (78%) — с первично-рефрактерным/рецидивом заболевания. 11 (26,8%) пациентов старшей возрастной группы, 30 (73,2%) пациентов младше 65 лет. В качестве предшествующей терапии пациентам проводилась стандартная полихимиотерапия (у 28 пациентов (75%) по программе 7 + 3, у 8 пациентов (25%) — МДЦ). 7 пациентов (17,0%) FLT3(+), им проводилась терапия Ven + ГМА в сочетании с ингибитором FLT3 — мидостаурин 50 мг 2 раза в день перорально. Стандартное цитогенетическое исследование проведено 19 пациентам (46,3%), у 11 пациентов неблагоприятный кариотип, нормальный кариотип у 8 пациентов.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия (ПР)/полная ремиссия с неполным восстановлением достигнута у 25 (60,9%) пациентов. У пациентов с первые выявленным ОМЛ ПР достигнута у 7 из 9 пациентов (77,8%). В группе пожилых у 3 из 11 пациентов была достигнута ПР (27,2%), у 2 диагностирован ранний рецидив. У 3 пациентов — мутация *FLT3*, У 2 пациентов — нормальный кариотип (1 пациент в ремиссии, 1 вне ремиссии), 2 пациента с неблагоприятным кариотипом (1 пациент в ремиссии, 1 вне ремиссии). У 22 из 30 пациентов младше 65 лет достигнута ремиссия (73%), рецидив у 5 пациентов (12,2). У 4 пациентов выявлена мутация *FLT3* (13,3%), ремиссия достигнута у всех, всем пациентам проведена алло-ТСК. У 3 из 4 пациентов с нормальным кариотипом достигнута ремиссия заболевания (80%). С неблагоприятным кариотипом у 3 пациентов (33,3%) из 9 достигнута ремиссия (2 пациента на этапе 1-го курса терапии). К сентябрю 2024 г. живы 23 (58,9%), умерло 16 пациентов (41,1%). Me наблюдения 6 мес., Me ВБП, Me ОВ не достигнута. Алло-ТГСК проведено 9 пациентам (23,1%). В настоящее время на этапе поиска донора 2 пациента. У пациентов оценивались явления гематологической токсичности: нейтропения IV степени — 15 (41%), анемия тяжелой степени — 4 (9,7%), тромбоцитопения тяжелой степени — 5 (12,2%), а также негематологическая токсичность: пневмония — 5 (12,2%), сепсис — 3 (7,6%), флегмона бедра — 1 (2,4%), орофарингиальный кандидоз — 2 (4,8%), фурункул щечной области — 1 (2,4%), субпериостальный абсцесс — 2 (5,4%). При тяжелых инфекционных осложнениях требовалась отмена венетоклакса.

Заключение. Терапия венетоклаксом показала высокую эффективность и приемлемую токсичность в качестве терапии у пациентов с впервые выявленным и резистентным/рецидивом ОМЛ.

Хлопкова Е.О.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Дроков М.Ю.[1], Михайлова Е.А.[1], Лучкин А.В.[1,2], Афанасов А.О.[1], Кузьмина Л.А.[1], Васильева В.А.[1], Абрамова А.В.[1], Двирнык В.Н.[1], Ковригина А.М.[1], Гапонова Т.В.[1], Троицкая В.В.[1,2], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ кАТГ В РЕЖИМАХ ПРОФИЛАКТИКИ РТПХ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

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

Введение. У пациентов с апластической анемией (АА) для профилактики отторжения и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) часто используют как кроличий (кАТГ), так и лошадиный антитимоцитарный глобулин (лАТГ). Между тем применение и того и другого препарата сопряжено с особенностями осложнений посттрансплантационного периода.

Цель работы. Оценить влияние включения кАТГ в схему профилактики РТПХ при алло-ТГСК у пациентов с апластической анемией на частоту и структуру осложнений.

Материалы и методы. С 2017 по 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ были проведены 22 алло-ТГСК пациентам с АА. В зависимости от включения кАТГ в режимы профилактики РТПХ все пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли 11 больных получивших кАТГ в составе профилактики РТПХ, во вторую — 11 больных, которые не получили кАТГ (кАТГ-). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и объему ранее проводимой иммуносупрессивной терапии. При этом в первой группе (кАТГ+) значимо чаще выполнялись гаплоидентичные трансплантации в качестве опции спасения в состоянии тяжелых инфекционных осложнений. Детальная характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Частота острой, хронической РТПХ, несостоятельности трансплантата, а также летальность не различались между группами (рис. 1), несмотря на преобладание гапло-ТГСК в группе с кАТГ, что косвенно может говорить о преимуществе включения кАТГ в режимы профилактики РТПХ, в том числе в комбинации с посттрансплантационным циклофосфамидом. Тем не менее в группе с кАТГ значимо чаще отмечались посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ), которые были отмечены у 3 из 11 пациентов в группе кАТГк+ (только в группе сочетания ПТ-ЦФ25 и кАТГ) и ни у одного в группе кАТГк–,

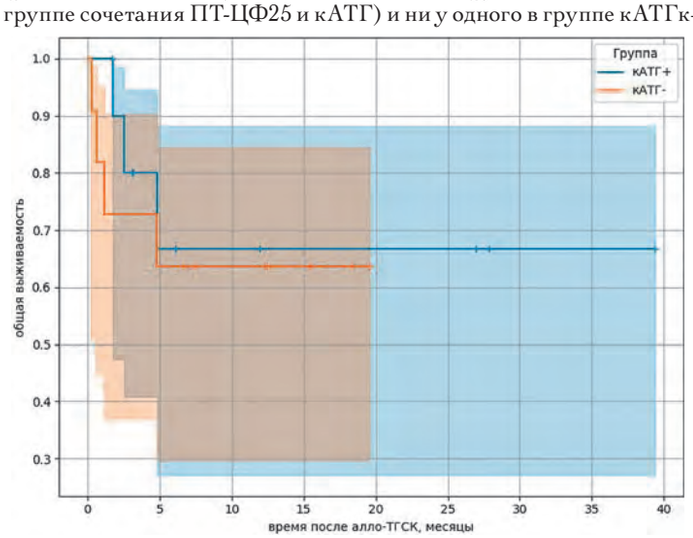


Рис. 1. Общая выживаемость

что в очередной раз показывает связь между высоким риском ПТЛЗ и применением кАТГ.

Заключение. В нашем анализе было показано, что применение кАТГ позволяло нивелировать влияние применения гаплоидентичных доноров у пациентов с апластической анемией, именно поэтому частота ключевых ранних осложнений и летальность были сопоставимы. При этом риск ПТЛЗ был значимо выше в группе кАТГ+ (только в группе сочетания ПТ-ЦФ25 и кАТГ), что требует пересмотра стратегии в отношении ЭБВ, а именно либо снижение дозы кАТГ, либо инкорпорирование ритуксимаба в предтрансплантационное кондиционирование, либо и то и другое.

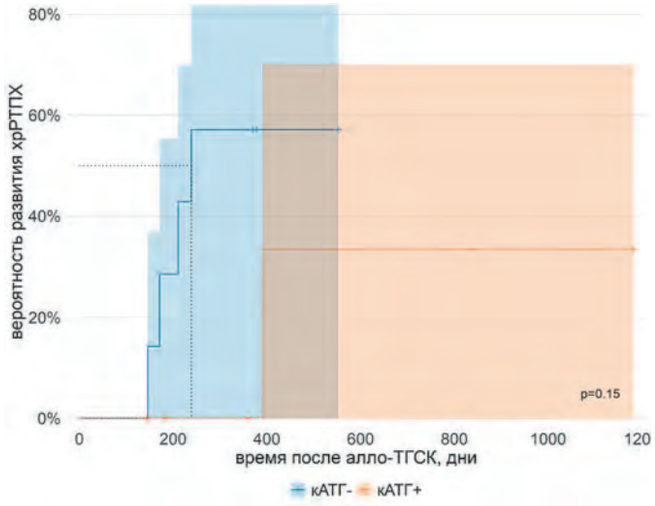


Рис. 2. Вероятность развития хрРТПХ

Таблица. Характеристика пациентов

	кАТГ+	кАТГ-	*p*
n	11	11	*p* > 0,05
М:Ж	6:5	7:4	*p* > 0,05
Возраст	25 (18–37)	27 (19–37)	*p* > 0,05
Объем раннее проводимой ИСТ, *n*			*p* > 0,05
Без АТГ	7	2	
АТГ№1	1	2	
АТГ№2	2	5	
АТГ№3	1	2	
Доноры, *n*			*p* ≈ 0,03
Haplo	9	3	
MUD	2	8	
Режим кондиционирования, *n*			*p* ≈ 0,002
FluBu	0	7	
FluTreo	10	3	
FluCy	1	1	
Общая схема профилактики РТПХ, *n*			*p* ≈ 0,0000028
ЦСА + МТХ + ММФ + лАТГ	0	1	
ЦСА +ММФ + лАТГ	0	4	
ЦФ25/25 + ЦСА + ММФ + кАТГ	11	0	
ЦФ25/25 + ЦСА + ММФ	0	5	
ЦСА + ММФ	0	1	
оРТПХ, *n*	3	4	*p* > 0,05
хрРТПХ, *n* (%)	1 (17)	4 (50)	*p* > 0,05
Живы после +100 дня, *n*	6	8	
Отторжение трансплантата, *n*	0	1	*p* > 0,05
Гипофункция трансплантата, *n*	4	2	*p* > 0,05
ПТЛЗ, *n*	3	0	*p* > 0,05
Смерть, *n*	3	4	*p* > 0,05

Хмелева Е.А., Кожемяко О.В., Зейлер Е.И.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ГБН ПРИ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ПО РЕДКИМ АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ

КГБУЗ «КСПК»

Введение. Обеспечение родовспомогательных медицинских организаций компонентами крови для заменных трансфузий новорожденным при гемолитической болезни плода, новорожденного (ГБПН) — одна из важнейших задач станции переливания крови. Более часто ГБПН возникает при беременности D-отрицательной женщины D-положительным плодом. Клинические рекомендации регламентируют во время гестации проведение скрининга анти-D антител в динамике, при подозрении на ГБН — антенатальное обследование плода. Для новорожденного резервируют эритроциты O(I) D-отрицательной группы крови для возможной заменной трансфузии. В настоящее время актуальность заменных трансфузий D-положительным новорожденным, родившимся от D-отрицательных матерей, уменьшилась благодаря применению иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D). ГБН из-за несовместимости по другим антигенам эритроцитов (c, C, E, e, Kell, Duffy, MNSs, Kidd, Lewis, P, Luth, Xg), считаются редкими, но при тяжелых формах может потребоваться срочная заменная трансфузия.

Цель работы. На примере двух клинических случаев тяжелой ГБН из-за несовместимости по антигену «c» информировать врачей об иммуногематологических исследованиях, позволяющих заподозрить ГБН и своевременно оказать помощь новорожденному.

Материалы и методы. Описание случаев. В 2019, 2024 гг. в родильных домах Комсомольска-на-Амуре и Хабаровска зафиксировано 2 случая тяжелой ГБН из-за несовместимости к антигену «c» у D-положительных женщин. Во время беременности у женщин были выявлены аллоиммунные антитела без их идентификации. ГБН была диагностирована после рождения детей. Тяжелое состояние новорожденных с высокой билирубинемией в обоих случаях потребовало экстренного иммуногематологического исследования и индивидуального подбора, что увеличило время до заменной трансфузии и риск развития билирубиновой энцефалопатии.

Результаты и обсуждение. Представленные случаи показали, что тяжелая ГБН, требующая срочной заменной трансфузии, была выявлена несвоевременно из-за неполного иммуногематологического обследования женщин и новорожденных и несовершенства клинических рекомендаций. В КР «Нормальная беременность», утвержденных МЗ РФ 15.02.2024, скрининг аллоиммунных антител предусмотрен только для женщин с отрицательным D-фактором, если муж D-положительный. В КР «Резус иммунизация. Гемолитическая болезнь плода», утвержденных МЗ РФ 5.08.2024, внимание сфокусировано на иммунологических конфликтах у D-отрицательных беременных женщин.

Заключение. 1. 2 случая тяжелой ГБН при несовместимости матери и плода по редким эритроцитарным антигенам свидетельствует об актуальности проблемы. 2. Скрининг аллоиммунных антител следует проводить у всех беременных женщин. 3. При положительном результате скрининга необходима настороженность врача в плане возможного развития ГБН по редким антигенам эритроцитов. Фенотипирование мужа/партнера, идентификация антител и антенатальное обследование плода важны для подтверждения или исключения ГБН. 4. При подозрении на ГБН необходимо проведение прямого антиглобулинового теста новорожденному. Это позволит своевременно заказать индивидуальный подбор и провести ОЗПК.

Хорошева П.К., Тихомирова П.А., Николаев И.Ю., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Волкова А.Г., Заграничнов В.Д., Спиридонова А.А., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

АНАЛИЗ КТ-ПАТТЕРНОВ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛО-ТГСК

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

Введение. Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) — одно из наиболее распространенных жизнеугрожающих грибковых заболеваний у иммунокомпрометированных пациентов, которое вызывается вдыханием спор *Aspergillus* и поражает все отделы дыхательной системы. Ключевую роль в диагностике играет компьютерная томография (КТ), которая позволяет визуализировать характерные изменения и отслеживать динамику. КТ-паттерны ИАЛ у реципиентов алло-ТГСК изучены недостаточно, сроки оценки ответа на терапию, требующие изменения терапии, не определены.

Цель работы. Анализ КТ-паттернов ИАЛ у реципиентов алло-ТГСК и определить сроки оценки ответа на терапию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ КТ и медицинской документации 10 реципиентов алло-ТГСК с ИАЛ, находившихся на лечении в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2023 по 2025 год, характеристика представлена в таблице. Критерием включения являлись реципиенты алло-ТГСК с вероятным, в соответствии с критериями EORTC/MSG 2020, ИАЛ, у которых получена положительная микроскопия и культура гриба из жидкости БАЛ и доступны для анализа все томограммы. Период наблюдения определялся с момента появления изменений легочной ткани на КТ до смерти или полного ответа на терапию, в соответствии критериям EORTC/MSG 2008, медиана составила 245 (85–421) дней. Каждому пациенту проводились повторные КТ (суммарно 75 исследований) для оценки динамики изменений и ответа на терапию. На основе данных литературы и полученных нами данных было выделено 6 КТ-паттернов, у пациентов наблюдали от 0 до 3 паттернов одновременно.

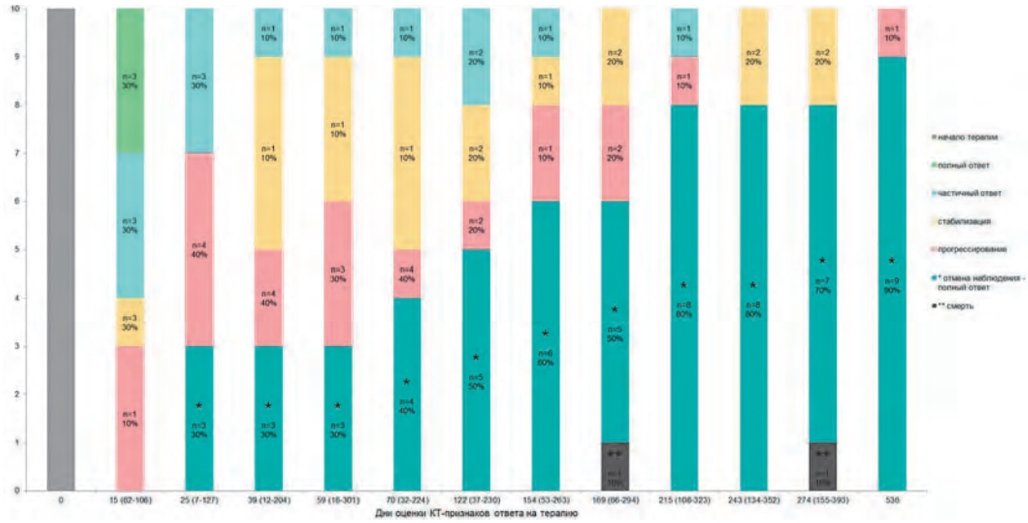


Рис. Динамика ответа на противогрибковую терапию

Результаты и обсуждение. Самым частым КТ-паттерном при ИАЛ после алло-ТГСК является очаг с положительным симптомом «гало» или без него (70%, 7/10). На момент включения в исследование у 4 (40%) пациентов определялась нейтропения 4-й степени. При динамическом наблюдении на фоне лечения, отмечалось уменьшение доли пациентов с нейтропенией 4-й степени (40%→10%), при этом определялся регресс перифокальных изменений в виде симптома «гало» с 60% (6/10) до 0% (0/2). Также отмечалось появление КТ-паттернов, связанных с деструкцией легочной ткани: центральный некроз (40%, 4/10), «воздушный полумесяц» (30%, 3/10), полость (30%, 3/10). Для оценки сроков ответа на терапию за день 0 был взят день начала терапии при установлении диагноза. Медиана дня до первой оценки терапии, включающей в себя клинические, рентгенологические и микологические критерии, где у всех пациентов наблюдали ответ составила 15 (2–106) дней. У 3 пациентов (30%) полный ответ, у 3 пациентов (30%) частичный ответ, у 1 пациента (10%) определялась стабилизация и у 3 пациентов (30%) прогрессирование. Динамика ответа на противогрибковую терапию представлена на рисунке.

Заключение. Основными КТ-паттернами ИАЛ у реципиентов алло-ТГСК являются очаги/участки консолидации с симптомом «гало» и без «гало». Появление деструктивных изменений легочной ткани на фоне лечения и роста числа нейтрофилов, вероятно, являются закономерной динамикой процесса. Первичную оценку эффективности терапии можно проводить через 15 дней от начала терапии.

Таблица. Характеристика пациентов с ИАЛ

Характеристика пациентов с ИАЛ (исследуемая группа)	%, n=10
Медиана возраста, года	16 (9–56)
Пол, мужчины	60 (6)
Основной диагноз	
Острый миелобластный лейкоз	40 (4)
Острый лимфобластный лейкоз	30 (3)
Другие	30 (3)
Донор для алло-ТГСК	
Неродственный полностью совместимых	10 (1)
Неродственный, частичная несовместимость	20 (2)
Родственный полностью совместимый	10 (1)
Родственный частично совместимый	60 (6)
Инвазивный аспергиллез, вероятный EORTC/MSG	
Изменения в легких при КТ и ГМ (+) в БАЛ	100 (10)
Микроскопия (+) в БАЛ	100 (10)
Культура *Aspergillus*	100 (10)
A. fumigatus	40 (4)
A. niger	50 (5)
A. terreus	10 (1)
Медиана дня развития ИАЛ после алло-ТГСК, дни	167 (1-1502)
Противогрибковая профилактика/терапия на момент диагностики	
Изавуконазол	20 (2)
Амфотерицин В	10 (1)
Вориконазол	60 (6)
Лечение ИАЛ	
Амфотерицин В	40 (4)
Вориконазол	60 (6)
Медиана продолжительности терапии, дни	245 (85-421)
Хирургическое лечение ИАЛ	0 (0)

Хышова В.А., Рехтина И.Г., Кащавцева Н.А., Менделеева Л.П.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота тромботических осложнений у пациентов с AL-амилоидозом (AL-A) достигает 33%. В патогенезе тромботических осложнений при AL-A доказано значение многих факторов: органной дисфункции, амилоидной ангиопатии, токсичность свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов на сосудистую стенку. Однако факторы риска развития тромбозов и показания к назначению антикоагулянтной терапии четко не определены.

Цель работы. Выявить основные клинико-лабораторные факторы риска развития тромботических осложнений у пациентов с системным AL-амилоидозом.

Материалы и методы. В исследование включено 104 пациента с впервые установленным диагнозом AL-A, из них 56 женщин и 48 мужчин. Медиана возраста составила 59 лет (34–74). Лямбда-тип вовлеченной СЛЦ диагностирован у 78 (75%) больных, каппа-тип — у 26 (25%) больных. Вовлечение в системный процесс сердца диагностировано у 79 (76%) пациентов, почек — у 86 (85%), из них нефротический синдром (НС) — у 44 (51%). Поражение печени выявлено у 24 (25%) больных, нервной системы — у 15 (15%). AL-A I стадии диагностирован у 27 (30%) пациентов, II стадии — у 42 (47%) пациентов, IIIA и IIIB стадии — у 18 (23%) и 7 (9%) соответственно. Использованы методы описательной статистики, частотного, ROC-анализа.

Таблица. Сопоставление частоты тромботических осложнений с основными клиническими и лабораторными данными

		Тромбозы до лечения		
		Да (n=17)	Нет (n=87)	
Кожно-слизистый геморрагический синдром	Да (n=35)	14	21	p=0,01
	Нет (n=69)	3	66	
Отложения амилоида в стенке сосудов [1]	Да (n=83)	17	66	p=0,01
	Нет (n=21)	0	21	
Вовлечение в системный процесс сердца	Да (n=79)	16	63	p=0,07
	Нет (n=25)	1	24	
NT-proBNP, пг/мл, Me (диапазон) [2]		2092 (100 – 56610)	1951 (58 – 45600)	p=0,3
Тропонин I, нг/мл, Me (диапазон) [2]		0,03 (0 – 1,01)	0,07 (0 – 0,4)	p=0,09
Вовлечение в системный процесс почек	Да (n=89)	16	73	p=0,4
	Нет (n=15)	1	14	
Нефротический синдром[3]	Да (n=44)	10	34	p=0,5
	Нет (n=45)	7	38	
Креатинин, мкмоль/л, Me (диапазон) [3]		99 (48 – 344)	115 (46 – 825)	p=0,5
Суточная протеинурия, г/сут, Me (диапазон) [3]		4 (0,33 – 21)	4,5 (0 – 26)	p=0,6
Альбумин, г/л, Me (диапазон) [3]		20 (12 – 30)	28 (14 – 46)	p=0,01
Поражение печени	Да (n=26)	3	23	p=0,7
	Нет (n=78)	14	64	
Поражение мягких тканей	Да (n=10)	2	8	p=0,2
	Нет (n=94)	15	79	
Количество вовлеченных систем	≤ 2 систем, (n=69)	12	57	p=0,2
	>2 систем, (n=35)	5	30	

Примечания: 1 – в одном из «легкодоступных» локусов, 2 – из числа пациентов с поражением сердца, 3 – из числа пациентов с поражением почек.

Результаты и обсуждение. Тромботические осложнения в дебюте заболевания диагностированы у 17 (16%) пациентов. В 16 случаях были диагностированы тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии — у 1 пациента. Посредством анализа вероятностных распределений были выявлены основные факторы риска развития тромбозов (таблица):

- наличие кожно-слизистого геморрагического синдрома увеличивает риск развития тромбозов в 5 раз (относительный риск 83%, ДИ 95%, p = 0,01);
- обнаружение депозитов амилоида в стенке сосудов (по данным биопсии «легкодоступных» локусов) ассоциировано с 70% вероятностью развития тромбозов (ДИ 95%, p < 0,01);
- гипоальбуминемия. Посредством ROC-анализа установлено, что содержание альбумина менее 27 г/л является значимым предиктором, с отношением шансов развития тромбозов 80% (ДИ 95%, чувствительность 65%, специфичность 67%, p = 0,01).

У всех 17 пациентов с тромбозами присутствовало как минимум два из трех ключевых факторов риска. Сочетание всех трех факторов зарегистрировано у 8 (47%) пациентов. Парный частотный анализа показал, что в случае сочетания одновременно двух из выделенных нами факторов (наличие кожно-слизистого геморрагического синдрома, отложения амилоида в сосудистой стенке и гипоальбуминемия менее 27 г/л) риск развития тромбоза составляет 100%.

Заключение. У пациентов с AL-A выявлены независимые предикторы венозных тромбозов: кожно-слизистый геморрагический синдром, отложения амилоида в сосудистой стенке и гипоальбуминемия <27 г/л. Наличие геморрагического синдрома не только не является противопоказанием к антикоагулянтной терапии, но, напротив, служит маркером высокого тромботического риска, что, вероятно, связано с патогенезом синдрома — тромбированием и разрывом пораженных амилоидом мелких сосудов дермы. Полученные данные обосновывают необходимость тромбопрофилактики у пациентов с выявленными факторами риска.

Хышова В.А., Рехтина И.Г., Менделеева Л.П.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ AL-АМИЛОИДОЗЕ: СВЯЗЬ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ И ОРГАННЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Критерии поражения внутренних органов, а также их прогностическое значение у пациентов с AL-амилоидозом (AL-A) четко определены. Однако роль поражения сосудов при AL-A изучена мало и не определена ее патогенетическая значимость. При сосудистых патологиях важную роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭД). Наличие у пациентов с AL-A дисфункции эндотелия было подтверждено неинвазивными методами, такими как ультразвуковой тест поток-опосредованной дилатация сосудов. Появление в настоящее время чувствительных биохимических маркеров открыло возможность для дальнейших исследований ЭД при AL-A.

Цель работы. Изучить биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с AL-A в дебюте и после проведения 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 свободных легких цепей иммуноглобулинов. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев без хронических заболеваний с медианой возраста 56 лет (45–60 лет).

Результаты и обсуждение. У больных AL-A медиана содержания в сыворотке Е-селектина была значимо выше, чем у пациентов с ММ и у здоровых лиц (60, 33,5, 31 нг/мл соответственно, p < 0,001). Содержание АДМА также было более высоким у пациентов с AL-A по сравнению с группой сравнения и группой контроля (0,63; 0,51; 0,39 мкмоль/л соответственно, p = 0,03). Различий в содержании бЭТ обнаружено не было. 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 гематологического ответа (ПР — 8 пациентов, ОхЧР — 5 пациентов, ЧР — 3 больных). Органный ответ наблюдали у 9 (30%) пациентов (у 6 пациентов ПР и у 3-х больных с ОхЧР). Достижение гематологического ответа ассоциировалось со значимым снижением содержания Е-селектина (с 83 до 58 нг/мл, p = 0,006) и АДМА (с 0,67 до 0,51 мкмоль/л, p = 0,008). У 5 (55%) из 9 пациентов с органным ответом концентрация АДМА снизилась до нормальных значений. При отсутствии гематологического ответа снижения показателей как Е-селектина, так и АДМА не наблюдалось.

Заключение. У 90% пациентов с AL-A выявлены лабораторные признаки ЭД в дебюте заболевания. Снижение содержания маркеров ЭД при достижении гематологического ответа подтверждает патогенетическое значение свободных легких цепей иммуноглобулинов в повреждении клеток эндотелия. Возможно, что улучшение функции эндотелия и микроциркуляции после эффективной терапии — важное патогенетическое звено улучшения функции органов при AL-A.

Цвирко К.С., Цветков Н.Ю., Буг Д.С., Измайлова Е.А., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Барабанщикова М.В., Моисеев И.С., Морозова Е.В., Кулагин А.Д.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С МДС НИЗКОГО РИСКА

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

Введение. Гетерогенность пациентов с миелодиспластическими новообразованиями (МДС) низкого риска, которые представляют более 70% всех пациентов с МДС, требует активного внедрения методов молекулярной диагностики как при постановке диагноза, так и при динамическом наблюдении.

Цель работы. Исследование генетического ландшафта пациентов в группе низкого риска МДС.

Материалы и методы. Исследование проводили на образцах костного мозга 34 пациентов с МДС группы низкого риска (табл.), полученных при установлении диагноза, а также при прогрессировании заболевания. Секвенирование ДНК проводили с использованием системы Illumina NextSeq 2000 system, исследовано 172 гена.

Результаты и обсуждение. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в исследуемой когорте — 68% (95%ДИ 48–83), 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 55% (95%ДИ 35–71). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования и летальности без прогрессирования — 35% (95%ДИ 19–51) и 11% (95%ДИ 3–26) соответственно. Хромосомные аномалии были обнаружены у 14 (41%) пациентов, у 20 (59%) — нормальный кариотип (рис. 1). У всех пациентов как с наличием хромосомных аберраций, так и с нормальным кариотипом были выявлены генные мутации. Мутации в 50 генах были обнаружены в единичных случаях, а 42 гена мутированы более чем у одного пациента. Среднее число наблюдаемых мутаций — 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: *KMT2C* (n = 10,6%), *ASXL1* (n = 6, 3,4%), *DNMT3A* (n = 5, 2,8%), *SETBP1* (n = 5, 2,8%), *SF3B1* (n = 5, 2,8%). Было проведено сравнение мутационных профилей парных образцов от 7 пациентов, повторно обследованных во время прогрессирования, обнаружены 11 новых мутаций. Также выполнено повторное кариотипирование клеток костного мозга при прогрессировании. В дебюте заболевания у 2 из 7 пациентов обнаруживались аномалии кариотипа, при повторном исследовании только у 1 из 7 пациентов появилась аберрация, не выявленная на момент постановки диагноза. В зависимости от функциональной группы мутированных генов на момент постановки диагноза выделены 2 подгруппы. В первую вошли пациенты с мутациями в генах, вовлеченных в процессы модификации гистонов, сплайсинг, метилирование ДНК (n = 12). Вторая — включала пациентов, с мутациями аналогичными первой группе и дополнительно в генах ответственных за сигналинг, репарацию ДНК, факторы транскрипции (n = 22). Пятилетняя ОВ — 68% (95%ДИ 48–83) и 56% (95%ДИ 33–75) для первой и второй подгруппы соответственно (p = 0,08). В нашем исследовании мы провели повторную стратификацию пациентов согласно IPSS-M. У 19 (56%) пациентов группа риска была изменена (рис. 2).

Заключение. Результаты исследования генетического профиля пациентов с МДС низкого риска показали высокую генетическую гетерогенность заболевания. Отмечено нарастание мутационной нагрузки, в виде появления новых мутаций, при прогрессировании МДС, что может быть предиктором неблагоприятного течения. Необходимо продолжение исследования факторов, связанных с прогрессированием МДС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с МДС низкого риска

Параметр	Пациенты с МДС низкого риска (n = 34)
Медиана возраста на момент постановки диагноза, годы (интервал)	50 (22–68)
Пол, мужской/женский (%)	14 / 20 (41/59%)
Медиана наблюдения, дни (интервал)	1209 (210–3570)
Диагноз, n (%)	
МДС с однолинейной дисплазией	1 (3%)
МДС с мультилинейной дисплазией	15 (44%)
МДС с избытком бластов — 1	1 (3%)
МДС с фиброзом	4 (12%)
МДС с изолированной делецией 5q	5 (15%)
МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией	6 (17%)
МДС неклассифицируемый	1 (3%)
МДС с гипоплазией кроветворения	1 (3%)
Костный мозг, бласты, % (интервал)	2,3% (0,2–7,6)
ANC, k/uL (интервал)	1,23 (0,04–4)
Hb, g/L (интервал)	75 (37–104)
Plt, k/uL (интервал)	119 (4–387)
IPSS-R цитогенетическая риск, n (%)	
Хороший	28 (82%)
Промежуточный	5 (15%)
Плохой	1 (3%)
IPSS-R категория риска, n (%)	
Низкий	19 (56%)
Промежуточный	15 (44%)

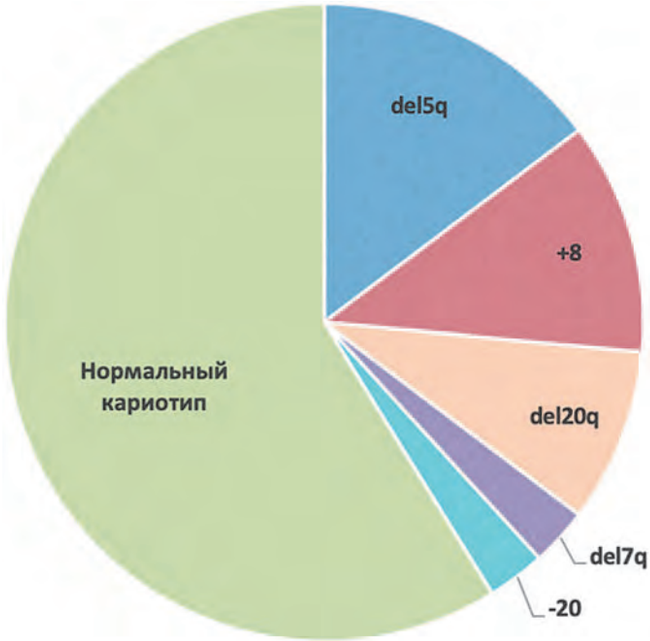


Рис. 1. Распределение обнаруженных хромосомных аберраций в исследуемой группе на момент постановки диагноза

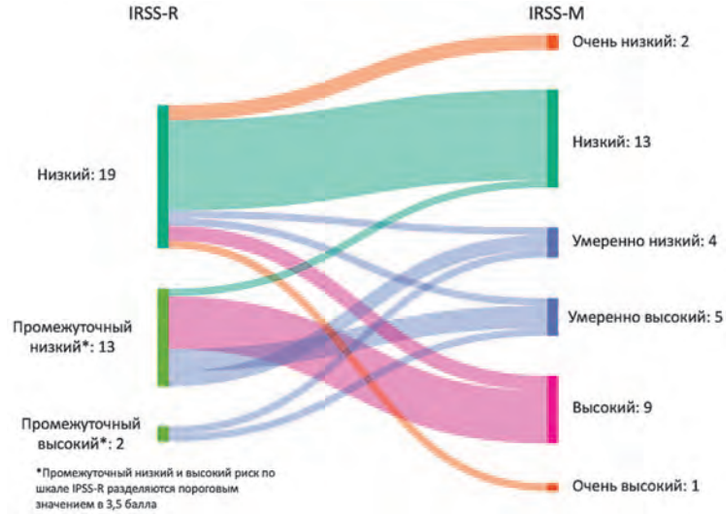


Рис. 2. Соотношение групп риска IPSS-M к IPSS-R

Цибринская С.А., Голубовская И.К., Городнова М.А., Кузнецов Ю.Н., Крылова Я.В., Рудницкая Ю.В., Пастухов Н.К., Абдулхаликова З.К., Климова О.У., Цветков Н.Ю., Кулагин А.Д.

ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН ПО УРОВНЮ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Антимюллеров гормон (АМГ) является главным индикатором наличия антральных фолликулов в яичниках, что позволяет определить овариальный резерв женщины.

Цель работы. Оценить овариальный резерв по уровню АМГ в сыворотке крови до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В проспективное исследование с марта по ноябрь 2025 года были включены 23 женщины с диагнозами ОЛ (n = 16), МДС (n = 2), ПМФ (n = 2), АА (n = 2), ГЛГ (n = 1) в возрасте от 20 до 45 лет. Алло-ТГСК от неродственного донора проведена 16 (70%) пациенток, в большинстве случаев использовались режимы кондиционирования сниженной токсичности (83%). Оценка АМГ проводилась относительно нормального уровня в соответствующей возрастной группе до и после ТКМ (на Д+100).

Результаты и обсуждение. До выполнения алло-ТГСК уровень АМГ был в норме у 17 (74%) пациенток, у 5 с ОЛ (n = 5) и вторичным МДС (n = 1) — ниже нормы, что может быть связано с предшествующим лечением. Оценка второй точки уровня АМГ на Д+100 проведена 14 пациенткам. Пять пациенток к моменту проведения анализа не достигли Д+100, 3 пациентки погибли в ранние сроки после алло-ТГСК, рецидив заболевания у 1 пациентки. Нормальный уровень АМГ после алло-ТГСК сохранился только у 4 (29%) пациенток (ПМФ-2, МДС-1, ОМЛ-1). С учетом полученных данных проспективного исследования можно отметить снижение овариального резерва у женщин не только после алло-ТГСК, но и до трансплантации на фоне предшествующей терапии заболевания. С учетом малой выборки пациенток, разнообразной предшествующей терапии, режимов кондиционирования, профилактики РТПХ и возраста факторы, влияющие на уровень АМГ после алло-ТГСК, не тестировались.

Заключение. Необходимо продолжение проспективного исследования динамики АМГ и выявления прогностически неблагоприятных факторов, влияющих на сохранение овариального резерва для оценки целесообразности криоконсервирования яйцеклеток у женщин фертильного возраста до проведения алло-ТГСК.

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

ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» ПАЦИЕНТАМ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ В ДНЕВНОМ СТАЦИОНАРЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. На начало 2023 г. численность россиян старше 60 лет составила 34,5 миллиона, 23,5% от общей численности населения страны; их доля со временем неуклонно растет. Параллельно со старением населения наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, а в возрастной группе 60 лет и старше диагностируются 76,2% случаев в мужской и 68,8% в женской популяциях (Каприн А.Д., 2024). Аналогичные тенденции отмечены и при опухолевых заболеваниях системы крови (ЗСК), при которых пациенты в возрасте 60–85 лет составляют 64%. Внегоспитальная медицинская помощь, в частности дневные стационары (ДС), стала одной из организационных технологий, сделавших ее более доступной и эффективной формой медицинского обслуживания.

Цель работы. Охарактеризовать объемы оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гематология» пациентам старшей возрастной группы в ДС.

Материалы и методы. Проанализированы ФФСН 14дс, экспертные оценки сотрудников НМИЦ гематологии, в том числе с «исторической группой» пациентов старше 60 лет, получавших лечение в гематологическом ДС ГНЦ (ныне НМИЦ гематологии).

Результаты и обсуждение. В период 1998–2002 гг. в ДС ГНЦ были обследованы и лечились 1243 больных. Среди них, лиц в возрасте 61–91 год — 307 чел. (24,7%), из них старческого возраста и долгожители составили 13,1% (40 чел.). При планировании программ терапии 247 больным указанной группы учитывали сопутствующую патологию, выявленную в 89,1% случаев, в 31,4% случаев обнаруживали две и более болезней. Эти больные госпитализировались в отделение чаще, что было обусловлено, в основном гематологической токсичностью, необходимостью более частого контроля лабораторных показателей, характеризующих состояние пациента. Госпитализации были более продолжительны. В течение 5-летнего периода наблюдения в ДС умерли, в основном от прогрессии болезни, 52 (21,1%) из 247 пациентов анализируемой группы, у 9 из них смерть наступила от причин, не связанных с основным заболеванием. Сегодня наблюдается тенденция развития стационарзамещающих технологий в гематологии (ГДС): ГДС организованы в 63 (74%) субъектах РФ при круглосуточных стационарах и поликлиниках. За 5 лет (2019–2024 гг.) увеличилось количество коек ГДС с 533 до 784, уровень госпитализации в ГДС увеличился на 96,55%, с 2,9 до 5,7 на 10 тыс. взрослого населения; число пролеченных и выписанных из ГДС пациентов увеличилось на 101,8%, с 34 111 до 68 855 чел., из них 18 449 (54,1%) и 37 615 (54,8%) — пациенты старшей возрастной группы.

Заключение. Современная внегоспитальная гематологическая служба является эффективной, экономически целесообразной формой оказания специализированной медицинской помощи большой группе пациентов с ЗСК, где внушительную долю составляют пациенты старшей возрастной группы, доля которых увеличилась в 2 раза в сравнении с исторической группой, что требует продолжить внедрение ГДС в регионах РФ, снижая нагрузку на систему здравоохранения с одной стороны, а с другой — повышая качество жизни пациентов, снижая риски инфекционных осложнений и сохраняя привычное качество жизни, включая психоэмоциональный фон.

Чабин И.А.[1], Игнатова А.А.[1], Юшкова Е.В.[1], Краличкин П.В.[1], Пономаренко Е.А.[1], Серегина Е.А.[1], Подоплелова Н.А.[2], Пшонкин А.В.[1], Сметанина Н.С.[1], Пантелеев М.А.[1]

МЕЖДУ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ И АНЕРГИЕЙ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; [2]ЦТП ФХФ РАН

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) у детей — орфанное хроническое миелопролиферативное новообразование, подходы к диагностике, наблюдению и лечению которой остаются предметом дискуссий. Несмотря на наличие зачастую экстремального повышения числа циркулирующих тромбоцитов (более 1×10^9/л), данных о функциональных характеристиках (качестве) тромбоцитов у пациентов с данным заболеванием немного. Опубликованные результаты указывают на наличие некоторых структурных и функциональных изменений со стороны тромбоцитов — наиболее описанными являются снижение их размера, а также агрегационной способности.

Однако в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) нет уверенности в применимости агрегации в качестве метода оценки функции тромбоцитов при значительных изменениях их количества.

Цель работы. Оценить свойства тромбоцитов у детей с ЭТ с помощью гематологического анализатора, оптической агрегометрии, проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии.

Материалы и методы. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование включено 30 детей (медиана возраста 11 лет, 3–17 лет) с ЭТ, не получавших специфической терапии. Для анализа функции и структуры тромбоцитов использовалась цельная кровь пациентов, антикоагулянт — цитрат натрия. Для анализа функции тромбоцитов использовалась оптическая агрегометрия по Борну (без разведения плазмы, богатой тромбоцитами) с активацией АДФ, коллагеном и ристоцетином, проточная цитометрия с комбинированной активацией тромбоцитов агонистами рецепторов тромбина и АДФ, и оценкой экспрессии антигенов CD62P, PAC1, мепакрина и параметров светорассеяния. Для анализа структуры тромбоцитов использовалась флуоресцентная микроскопия мазков крови с окраской антителами к CD62P, CD42b, CD63, а также немышечному миозину.

Результаты и обсуждение. При анализе покоящихся тромбоцитов с использованием флуоресцентной микроскопии отмечалось изменение формы тромбоцита (отличающая от нормальной дискоидной), а также морфологические аномалии в виде образования псевдоподий, отмечалось аномальное распределение немышечного миозина внутри клетки (рис.). По данным проточной цитометрии также выявлялись признаки предактивации по CD62P и PAC1. В то же время количество плотных и альфа-гранул в тромбоцитах оставалось нормальным, несмотря на сниженный размер тромбоцитов. По данным проточной цитометрии отмечалось снижение объема секреции плотных гранул (50 ± 16% против 59 ± 16%, $p < 0,05$), а также снижение активации по гликопротеину IIbIIIa (58 ± 26% против 100 ± 43%, $p < 0,05$). По результатам агрегометрии также отмечалось снижение агрегационной способности в ответ на все активаторы, сопровождающееся высокой вариабельностью ответа.

Заключение. В данной работе представлено описание структуры и функций тромбоцитов, которое свидетельствует о естественном ингибировании некоторых функций тромбоцитов у пациентов с ЭТ. Выявленные изменения могут свидетельствовать об отсутствии необходимости проведения антитромбоцитарной терапии.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 24-15-00387 и благотворительного фонда «Наука — детям».

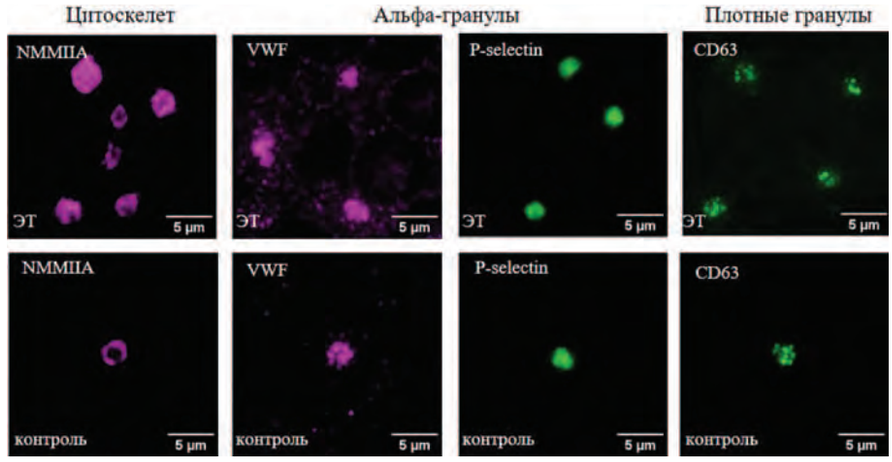


Рис. Сравнительный анализ тромбоцитов при ЭТ и в норме методом флуоресцентной микроскопии с окрашиванием на специфические маркеры. Масштаб 5 мкм

Чеботарев Д.И., Трацевская Ж.В., Данилина Т.П., Меликян А.Л., Ковригина А.М.

ЭКСПРЕССИЯ CD30 В РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ АТИПИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОМ МАСТОЦИТОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Главным диагностическим критерием системного мастоцитоза (СМ) является обнаружение кластеров мастоцитов в трепанобиоптате костного мозга (ТБКМ) с оценкой единственного морфологического прогностического признака — площади поражения. Прогноз СМ определяется клиническими формами, выделение которых основано на клинических проявлениях заболевания. Выделение клинико-морфологических форм СМ и определение их критериев — актуальная задача гематопатологии. Дополнительными прогностическими признаками могут служить соотношение экспрессии CD30 с различными вариантами атипии мастоцитов в субстрате СМ.

Цель работы. Исследование экспрессии CD30 в различных вариантах атипии тучных клеток при различных клинических формах СМ.

Материалы и методы. Проанализированы 30 ТБКМ, полученные от 30 пациентов: 10 пациентов с индолентной формой СМ; 10 с тлеющей формой СМ и 10 с агрессивной формой СМ с применением ИГХ-реакции с антителами к CD30 (Ber-H2).

Результаты и обсуждение. При оценке экспрессии CD30 во всех случаях отмечалась различная интенсивность экспрессии в веретеноклеточном компоненте (1-й вариант атипии, слабая реакция) и в компоненте мастоцитов округлой/неправильной формы (2-й вариант атипии, интенсивная реакция). У 2-х пациентов с индолентным, 4-х с тлеющим и 2-х с агрессивным СМ в составе кластеров мастоцитов встречались высокодифференцированные формы (<5% клеток) с интенсивной экспрессией CD30. У 8/10 пациентов с индолентным СМ отмечалось преобладание (>70%) веретеновидных мастоцитов; <30% мастоцитов экспрессировали CD30; у 2/10 пациентов преобладали мастоциты со 2-м вариантом атипии (>50%); экспрессия CD30 определялась более чем в 30% мастоцитов. У 4/10 пациентов с тлеющим СМ определялось преобладание веретеновидных мастоцитов; у ¾ >30% мастоцитов экспрессировали CD30. У 6/10 пациентов мастоциты со 2-м вариантом атипии составляли >50%; у 5/6 >30% мастоцитов экспрессировали CD30, у 1/6 экспрессия CD30 определялась в <30% мастоцитов. У 9/10 пациентов с агрессивным СМ мастоциты со 2-м вариантом атипии составляли >50%; у 6/9 более 30% мастоцитов экспрессировали CD30; у 3/9 экспрессия CD30 определялась <30% мастоцитов. У 1/10 пациентов с клинически определенным агрессивным СМ преобладали веретеновидные мастоциты, экспрессия CD30 определялась в <30% мастоцитов — клинический С-критерий нарушения функции печени и органомегалии определяется у пациента с циррозом печени. Учитывая крайне малое количество высокодифференцированных опухолевых клеток, в исследованной группе пациентов вариант атипии и количество мастоцитов с экспрессией CD30 определяют опухолевый потенциал СМ как проявление клональной эволюции с гетерогенным накоплением различных иммуноморфологических признаков прогрессии заболевания, что может опережать развитие клинических проявлений, на которых в настоящее время основано выделение форм СМ.

Заключение. Иммуноморфологическая характеристика субстрата СМ с оценкой соотношения вариантов атипии мастоцитов и количества мастоцитов с экспрессией CD30 может служить дополнительным критерием для выделения клинико-морфологических форм СМ и, как следствие, более точного определения прогноза заболевания.

Челышева Е.Ю.[1], Абруццезе Э.[2], Реа Д.[3], Апперли Д.[4], Паньяно К.[5], Яссин М.[6], Агравал Н.[7], Травинска М.[8], Фабритис П.[2], Туркина А.Г.[1]

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ АСЦИМИНИБОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]Больница С. Эудженио, Университет Тор Вергата, Рим, Италия; [3]Больница Сен-Луи (АРНР), Париж, Франция; [4]Имперский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; [5]Университет штата Кампинас, Кампинас, Бразилия; [6]Национальный центр лечения и исследования рака, Доха, Катар; [7]ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Введение. Асциминиб (АСЦ) — первый в своем классе аллостерический ингибитор тирозинкиназы BCR::ABL1, воздействующий на миристоиловый карман (STAMP ингибитор). АСЦ имеет хорошую эффективность и благоприятный профиль безопасности у пациентов с хронической фазой (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ). После одобрения АСЦ в России врачи могут столкнуться с новыми вопросами, в частности с необходимостью оценить его влияние на беременность и состояние здоровья новорожденных. На сегодня данные о беременности на фоне терапии АСЦ крайне ограниченны.

Цель работы. Представить описательный обзор состояния здоровья новорожденных, подвергшихся воздействию АСЦ со стороны матери или отца.

Материалы и методы. Производителем препарата собраны ретроспективные и проспективные данные из разных стран о беременностях на фоне воздействия АСЦ, завершившихся родами, по информации из клинических исследований, систем Фармаконадзора и добровольных сообщений от врачей.

Результаты и обсуждение. Всего зарегистрировано 20 новорожденных, подвергшихся воздействию АСЦ у 18 больных с ХМЛ (два случая с двойней). Все 8 детей (одна двойня) в 7 случаях отцовства были здоровы, без врожденных аномалий. Трое отцов получали монотерапию АСЦ, четверо — АСЦ в комбинации с АТФ-связывающим ИТК. В одном случае беременность была с применением вспомогательных репродуктивных технологий. У 11 женщин с ХМЛ родилось 12 детей (одна двойня). Десять женщин забеременели на фоне терапии АСЦ; 9 из них прекратили прием АСЦ после подтверждения беременности и не возобновляли его прием до родов; медиана срока отмены АСЦ 6 недель (от 4 до 12), в одном случае точные данные о сроке отмены АСЦ отсутствуют. У одной женщины не было воздействия АСЦ в I триместре, но она получала АСЦ 40 мг × 1 р/сут. во II и III триместрах. У 8 матерей, отменивших АСЦ в I триместре, родилось 9 здоровых детей без врожденных аномалий. У ребенка, рожденного от матери, которая получала АСЦ во II–III триместрах, врожденных аномалий не было; была диагностирована аспирационная пневмония, ребенок выздоровел. У 2 детей были выявлены врожденные аномалии, которые не расценивались как связанные с приемом АСЦ: 1) дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, задержка внутриутробного развития (прием АСЦ 40 мг × 2 р/сут. прекращен на 5-й нед.); 2) неуточненная тяжелая врожденная аномалия (прием АСЦ 80 мг × 1 р/сут. прекращен на 6-й нед.), предполагалась связь с другими препаратами, которые принимала женщина (рисперидон, кветиапин, сертралин).

Заключение. Несмотря на то что данные ограниченны, возможно констатировать, что отцовство при приеме АСЦ, по-видимому, безопасно и прекращение лечения не требуется. Своевременная отмена АСЦ на ранних сроках беременности у женщин с ХМЛ не привела к осложнениям для плода, связанным с воздействием препарата. Отмечен один случай рождения здорового ребенка при терапии АСЦ во II–III триместрах. Несмотря на эти первые обнадеживающие данные, необходимы более обширные проспективные исследования. До этого времени женщинам детородного возраста, получающим АСЦ, рекомендуется эффективная контрацепция, в особенности при неэффективности предшествующих ИТК и с ограниченным выбором терапии.

Черенова С.Г., Борисова К.В., Сулаймонова М.М., Давыдкин И.Л.

ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОДОЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК МАРКЕР КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ БОЗУТИНИБОМ, У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Кардиоваскулярная токсичность — одно из грозных осложнений терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). Ключевая роль в ее раннем выявлении отводится эхокардиографии, в частности оценке глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) методом speckle-tracking. Многочисленные исследования подтвердили, что снижение GLS служит ранним и независимым предиктором кардиотоксичности, опережающим изменение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Цель работы. Проанализировать динамику эхокардиографических показателей, прежде всего GLS, для оценки кардиотоксичности у пациентов с ХМЛ, получающих бозутиниб в дозе 500 мг/сут.

Материалы и методы. В исследование включены 54 пациента с ХМЛ в хронической фазе (40–60 лет), переводимых на терапию бозутинибом второй линии. Обследование проводилось до начала лечения (исходный GLS: -21,5% [18,6; -21,6]) и через 3, 6, 12 месяцев терапии. Всем пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография с оценкой стандартных параметров и GLS.

Результаты и обсуждение. По результатам 12-месячного наблюдения была зафиксирована статистически значимая ($p < 0,001$) негативная динамика основных эхокардиографических параметров. Отмечалось достоверное увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического размеров и объемов ЛЖ, а также значимое снижение ФВ ЛЖ к концу исследования. Наиболее клинически значимым результатом явилось четкое прогрессирующее снижение медианного показателя GLS в течение всего периода наблюдения: –21,4% [18,7; –21,9] на 3-м месяце, –20,1% [18,7; –21,1] на 6-м месяце и –14,4% [14,2; –14,7] на 12-м месяце. У 5 из 54 (9,26%) пациентов снижение GLS к 12-му месяцу превысило установленный порог в 15% от исходного уровня, что было расценено как формирование доказанной кардиоваскулярной токсичности. Параллельно у части пациентов зарегистрировано клинически значимое прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные убедительно подтверждают, что GLS служит высокочувствительным и специфичным маркером кардиотоксичности, индуцированной бозутинибом, а его рутинный мониторинг позволяет надежно выявлять нарушения систолической функции миокарда на самой ранней, субклинической стадии.

Заключение. Таким образом, терапия бозутинибом ассоциирована с развитием кардиотоксичности у 9,26% пациентов с ХМЛ, что объективно подтверждается значимым и прогрессирующим снижением показателя GLS в течение года. На фоне терапии отмечается негативная динамика структурных параметров ЛЖ и ФВ. В связи с этим необходим обязательный динамический мониторинг GLS до и в процессе терапии ИТК для своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Черенова С.Г., Борисова К.В., Давыдкин И.Л.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ТЕРАПИИ БОЗУТИНИБОМ

ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Введение. Современная терапия хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) значительно повысила выживаемость пациентов, однако возникла проблема развития долгосрочных нежелательных явлений, в частности кардиоваскулярных осложнений. Одним из ключевых механизмов их развития считается эндотелиальная дисфункция. Дисбаланс вазоактивных веществ, включая повышение уровней эндотелина-1, гомоцистеина и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), играет важную роль в патогенезе сосудистых нарушений при длительной терапии ИТК.

Цель работы. Оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции (гомоцистеина, VEGF, эндотелина-1) и показателей липидного спектра у пациентов с ХМЛ, получающих ингибитор тирозинкиназы II поколения бозутиниб.

Материалы и методы. В исследование включено 45 пациентов с ХМЛ в хронической фазе в возрасте от 40 до 60 лет, переведенных на вторую линию терапии бозутинибом в дозе 500 мг/сут. Все пациенты получали фиксированную дозу препарата без коррекции на протяжении всего исследования. Помимо оценки стандартных лабораторных показателей, включающих исследование липидного спектра, пациентам проводилось исследование уровней гомоцистеина, VEGF и эндотелина-1 в динамике до лечения и через 3, 6, 12 месяцев терапии.

Результаты и обсуждение. В результате наблюдения за пациентами в течение 12 месяцев показатели липидного спектра статистически значимо ($p = 0{,}001$) увеличились к 6-му месяцу лечения, однако не превышали референтных значений. Также выявлено статистически значимое прогрессирующее повышение уровней всех исследуемых маркеров эндотелиальной дисфункции: гомоцистеина до 692,02 нг/мл ($p < 0{,}001$), VEGF до 622,83 пг/мл ($p < 0{,}001$) и эндотелина-1 до 72,34 пг/мл ($p < 0{,}001$) к 12-му месяцу терапии. У 17,05% пациентов зарегистрировано клинически значимое повышение этих показателей, что можно рассматривать в качестве маркера эндотелиальной токсичности. Наблюдалась прямая корреляция между уровнем общего холестерина и гомоцистеином через 3 месяца ($r = 0{,}382$; $p = 0{,}027$), а также между общим холестерином и эндотелином-1 ($r = 0{,}417$; $p = 0{,}016$) и VEGF ($r = 0{,}547$; $p = 0{,}001$) через 6 месяцев терапии. Отмен терапии в связи с кардиоваскулярными событиями не зафиксировано.

Заключение. Терапия бозутинибом в дозе 500 мг/сут. ассоциирована с развитием эндотелиальной дисфункции, что подтверждается достоверным повышением уровней гомоцистеина, VEGF и эндотелина-1. Выявленные корреляции между маркерами эндотелиального повреждения и показателями липидного обмена свидетельствуют о единстве патогенетических механизмов кардиоваскулярной токсичности. Мониторинг маркеров эндотелиальной дисфункции следует рассматривать как важный компонент наблюдения пациентов с ХМЛ на терапии ИТК. На основании полученных результатов рекомендован обязательный кардиоваскулярный скрининг до начала терапии ИТК, при переходе на другой ИТК и в процессе лечения.

Чернышова Д.А., Маркелов В.В., Чекалов А.М., Федорова Л.В., Стельмах Л.В., Гусак А.А., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.

ПОДКОЖНАЯ ПАННИКУЛИТОПОДОБНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА И ЭПИТЕЛИОТРОПНАЯ КИШЕЧНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА: ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

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

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют собой гетерогенную группу лимфоидных новообразований. Относительно недавнее выделение подкожной панникулитоподобной (ППТКЛ) и мономорфной эпителиотропной кишечной Т-клеточной лимфомы (МЭТКЛ) в качестве самостоятельных нозологических единиц, а также их редкая частота встречаемости обуславливают отсутствие стандартных опций терапии.

Цель работы. Описание клинических случаев лечения редких вариантов ПТКЛ.

Материалы и методы. Проанализированы клинические случаи 2 пациентов с ППТКЛ и МЭТКЛ, которые получали лечение в НИИ ДОГиТ Р.М. Горбачевой.

Результаты и обсуждение. Пациент 1: женщина 50 лет с 2013 г. наблюдалась у ревматолога по поводу рецидивирующего панникулита,

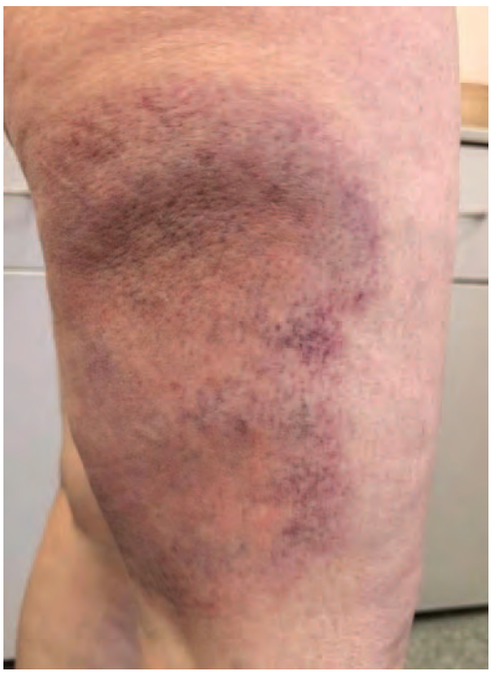


Рис. 1. Поражение кожи на момент верификации диагноза

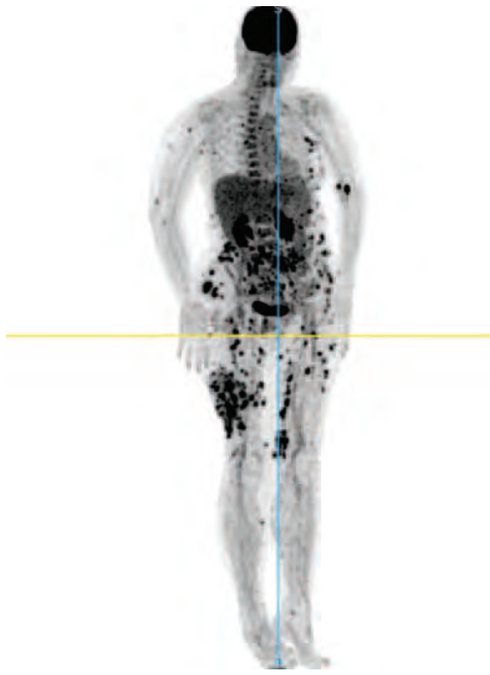


Рис. 2. ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ после 4-го цикла CHOEP: прогрессирование заболевания

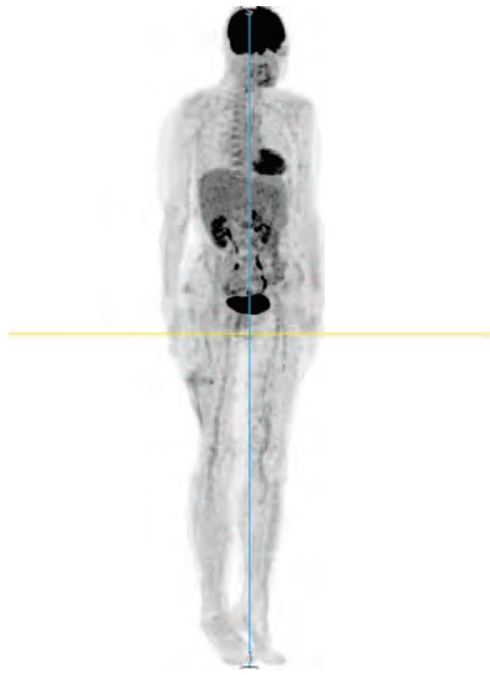


Рис. 3. ПЭТ-КТ всего тела с 18-ФДГ после 2-го цикла терапии спасения: полный ответ

сопровождавшегося фебрильной лихорадкой. Первоначально была диагностирована системная красная волчанка. Затем в 2019 г. диагноз был изменен на болезнь Крисчена — Вебера. Пациентка получала различные варианты иммуносупрессивной терапии с достижением нестойких ремиссий. В январе 2025 г. при обострении заболевания была повторно выполнена биопсия подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) (рис. 1). При ИГХ-исследовании в гиподерме был выявлен инфильтрат из атипичных Т-клеток с иммунофенотипом: $CD3^{++}CD8^{+}CD5^{+}CD7^{+}GrB^{+}CD30^{-}CD56^{-}$, Ki-67 50–60%. Костный мозг по данным трепанобиопсии не поражен, гемофагоцитарного синдрома нет. По данным ПЭТ-КТ визуализировались множественные метаболически активные очаги в ПЖК различных анатомических зон. Был верифицирован диагноз: ППТКЛ с поражением клетчатки подмышечных и надключичных областей, средостения, затылочной области, туловища, верхних и нижних конечностей. Терапия первой линии по протоколу CHOEP позволила достичь частичного ответа после 2 циклов, однако после 4 цикла по данным промежуточного ПЭТ-КТ наблюдалось прогрессирование заболевания (ПЗ) (рис. 2). В качестве терапии спасения была проведена химиотерапия на основе гемцитабина и бедамустина. По данным ПЭТ-КТ после 2 циклов терапии был достигнут полный ответ (ПО) (рис. 3). Далее была инициирована поддерживающая терапия леналидомидом. Учитывая сопутствующую патологию, консолидация с помощью трансплантации ГСК не проводилась. Пациент 2: мужчина 74 лет был экстренно госпитализирован в феврале 2025 г. с клиникой острой кишечной непроходимости. При лапаротомии было выявлено опухолевое образование тощей кишки размером 10×8×6 см. Осуществлена резекция пораженного сегмента кишки вместе с опухолью. В послеоперационном периоде по данным ПЭТ-КТ метаболически активных участков не определялось. При ИГХ исследовании операционного материала выявлен инфильтрат из атипичных Т-клеток с экспрессией $CD3^{+}CD7^{+}CD56^{+}CD8^{+}CD2^{-}CD30^{-}$ GrB^{-}. Установлен диагноз: МЭТКЛ с поражением тощей кишки. Проводилось лечение по протоколу CHOEP. По данным промежуточного ПЭТ-КТ после 4-х циклов терапии признаков ПЗ не получено. При ПЭТ-КТ после 6 циклов терапии отмечалось сохранение ПО.

Заключение. Представленные клинические случаи демонстрируют диагностические и терапевтические трудности, связанные с редкими вариантами ПТКЛ (ППТКЛ и МЭТКЛ), а также подчеркивают важность индивидуального подхода ведения пациентов данными с вариантами лимфом.

Чечеткин А.В., Кононенко С.Н., Ганапиев А.А.

СОЗДАНИЕ ЗАПАСОВ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ В ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

Введение. Совершенствование оказания экстренной и неотложной медицинской помощи диктует необходимость повышения доступности в эритроцитсодержащих компонентах крови, необходимых для коррекции острой массивной кровопотери у пострадавших при чрезвычайных ситуациях. Возможным решением этой задачи является создание запасов криоконсервированных эритроцитсодержащих трансфузионных средств. Клиническое использование и поддержание функциональной полноценности и жизнеспособности замороженных эритроцитов связано с проведением углубленных научных исследований медицинских и биологических аспектов резервирования криоконсервированных эритроцитных компонентов крови.

Цель работы. Исследование организационных, методических и медицинских аспектов резервирования криоконсервированных эритроцитных компонентов крови для клинического использования в медицинской организации, предназначенной для оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях.

Материалы и методы. Материалом исследования явились результаты получения, хранения и клинического использования 578 единиц размороженной и отмытой эритроцитной взвеси в многопрофильной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. Замораживание, хранение и отмывание эритроцитной взвеси осуществляли с использованием низкотемпературного оборудования и клеточного сепаратора ACP-215. Контроль безопасности полученных компонентов крови осуществляли согласно требованиям действующих нормативных документов с использованием автоматических анализаторов и унифицированных методик исследований.

Результаты и обсуждение. Установлено, что организация работы по резервированию криоконсервированных эритроцитов для клинического использования при оказании медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях была сопряжена с решением целого ряда организационных, методических и медицинских вопросов. Это обусловлено не только необходимостью обеспечения текущей потребности медицинской организации в компонентах донорской крови, но и ее готовностью к оказанию медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях. Запас криоконсервированных эритроцитов служил краткосрочным вариантом трансфузиологического обеспечения, пока не восстановлена полноценная заготовка донорской крови и ее компонентов в требуемом объеме и номенклатуре. Криоконсервирование эритроцитов позволило обеспечить надежность резервного обеспечения компонентами крови стационарных отделений медицинской организации. Были разработаны локальные нормативные документы по действиям медицинских работников при поступлении пострадавших вследствие возникновения чрезвычайных ситуаций. С медицинской точки зрения все исследуемые образцы размороженной и отмытой эритроцитной взвеси соответствовали требованиям нормативных документов.

Заключение. Применение современных технологий позволяет создавать запасы криоконсервированных эритроцитов для клинического использования и обеспечить надежность трансфузиологического обеспечения пострадавших в чрезвычайных ситуациях при оказании им медицинской помощи в госпитальных условиях.

Чумак А.А., Семина О.С., Чудакова С.Б., Лысенко И.Н., Зинкин В.Ю., Аппалуп М.В.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИДЕНТИФИКАЦИИ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ DUFFY

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

Введение. Для повышения эффективности индивидуального подбора учреждениям службы крови необходим регистр доноров, типированных по широкому спектру трансфузионно-значимых антигенов, к числу которых относятся антигены Duffy. Антитела анти-Fya и -Fyb могут вызывать тяжелые трансфузионные реакции немедленного или отсроченного типа, в том числе фатальные. Помимо основных антигенов Fya и Fyb, существуют нулевые и слабоэкспрессируемые варианты. Один из наиболее распространенных — Fybweak (FY02W.01), частота которого достигает от 0,015 до 0,025 у европеоидов. Вариант содержит несинонимичные замены в гене *Fyb* (c.265 C>T и 298 G>A), что приводит к нестабильности полипептида и снижению экспрессии Fyb. Принимая во внимание трансфузионные риски, ассоциированные с системой Duffy, крайне важно точно определить набор антигенов Fy у доноров эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК), включая слабоэкспрессируемые формы. Это позволит предотвратить переливание ложнонегативных гемокомпонентов и снизить риск трансфузионных реакций у реципиентов, уже имеющих антитела анти-Fya/Fyb, а также уменьшить вероятность аллоиммунизации у трансфузионно-зависимых лиц. Кроме того, эритроциты доноров, у которых гомозиготность по Fya и Fyb подтверждена генетически, могут быть использованы для панели стандартных эритроцитов. В этой связи ДНК-анализ значительно повысит точность типирования по системе Duffy.

Цель работы. Оценить значение генотипирования для идентификации антигенов системы Duffy.

Материалы и методы. У 145 доноров определяли антигены системы Duffy серологическими и генетическими методами. Для серологического типирования использовалась технология колоночной агглютинации на стеклянных микросферах. Генотипирование выполнено методом аллель-специфичной ПЦР.

Результаты и обсуждение. Результаты, полученные с использованием серологических и генетических методов, совпали у 142 из 145 (97,9%) доноров. Распределение основных фенотипов и генотипов было следующим: Fy(a+b-) (FY*01, -) — 15,8%, Fy(a+b+) (FY*01, *02) — 37,9%, Fy(a-b+) (FY*02, -) — 35,1%. Обнаружен 1 донор с фенотипом Fy(a+b-), у которого отсутствие Fyb было связано с неэкспрессируемым аллелем FY02N.01. Также выявлено 5 человек (3,4%) с фенотипом Fy(a-b+), обусловленным гетерозиготным набором FY*02,*02W.01. Наличие нормального аллеля у данных лиц обеспечило экспрессию антигена Fyb. В 3 случаях из 145 (2,1%) результаты ДНК-анализа и серологического типирования не совпали. При генотипе FY*01, *02W.01 серологически обнаруживался только антиген Fya, хотя генетически эти лица были носителями гетерозиготного набора Fy(a+bweak+). Частота аллеля FY*02W.01 составила 0,027, что соответствует ранее опубликованным данным.

Заключение. Использованный в работе метод серологического типирования показал высокий уровень точности определения антигенов Duffy. Однако, чтобы полностью исключить ложноотрицательные результаты, необходимо внедрить генотипирование в процесс идентификации этих антигенов. Данный подход обеспечит более высокую иммунологическую безопасность при индивидуальном подборе ЭСК. Также он позволит исключить эритроциты доноров, ошибочно считающихся гомозиготными по Fya и Fyb, из материала для панели стандартных эритроцитов.

Чуракина Д.В., Пирогова О.В., Кудяшева О.В., Скиба Я.Б., Цынченко А.А., Смирнова А.Г., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ БИНГА – НИЛА У ПАЦИЕНТА С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА

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

Введение. Синдром Бинга — Нила (СБН) — это редкое (0,8–1% случаев) проявление макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), которое характеризуется поражением центральной нервной системы. Клинические симптомы СБН крайне разнообразны и в 15–36% случаев могут предшествовать постановке диагноза МВ, для которого в большей степени характерно поражение периферической нервной системы в виде развития полинейропатии, связанной с антимиелин-ассоциированным гликопротеином, криоглобулинемией, AL-амилоидозом или в структуре POEMS. Таким образом, сложность дифференциальной диагностики и редкость патологии могут быть причиной гиподиагностики СБН.

Цель работы. Описание клинического случая.

Материалы и методы. Пациент — мужчина 62 лет.

Результаты и обсуждение. Пациент в течение года отмечал прогрессирующее нарастание слабости в нижних конечностях, головокружение при вертикализации, апатию, ухудшение когнитивных функций. На момент постановки диагноза перемещался на сидячей каталке, статус ECOG 3 балла. Неврологический статус: вялый нижний парапарез 3 балла, мышечный тонус в нижних конечностях снижен, глубокие рефлексы отсутствуют. При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлено утолщение оболочек нитей конского хвоста (рис. 1). В спинномозговой жидкости — лимфоцитоз 1,47×10⁹/л, по данным проточной цитометрии 86,2% клональных В-лимфоцитов. В ликворе белок — 12,16 г/л, парапротеин IgM/каппа — 1,4 г/л, выявлена мутация *MYD88* (74,8%). В сыворотке крови и костном мозге выявлены клональные В-лимфоциты (18,1 и 12,2% соответственно), а также клональные плазматические клетки (0,56%). В сыворотке крови: IgM — 6,09 г/л, парапротеин IgM/каппа — 3,8 г/л, мутация *MYD88* не выявлена. Таким образом, установлен диагноз макроглобулинемии Вальденстрема IgM/kappa, MYD88+, MSS-WM низкий риск. Синдром Бинга — Нила. Начата терапия ритуксимаб + бендамустин в сочетании с интратекальными введениями химиопрепаратов — цитарабина, метатрексата, дексаметазона. Проведено 2 курса. После 1-го курса пациент отказался от сидячей каталки при перемещении, восстановилась способность к самообслуживанию. Статус ECOG 2 балла. По МРТ — уменьшение выраженности утолщения мозговых оболочек (рис. 2). В ликворе: нормализация уровня лимфоцитов, снижение уровня белка до 2,5 г/л, парапротеина до 0,14 г/л. В сыворотке крови: снижение уровня IgM до 4,54 г/л, парапротеина до 2,06 г/л. Согласно критериям ответа для СБН 2017 г. сохраняющиеся изменения в ликворе (высокий уровень белка) рассматривались как отсутствие ответа. В качестве терапии 2-й линии выбран занубрутиниб. На момент написания резюме терапия проводится в течение 1 месяца. На фоне лечения практически полный регресс слабости в ногах, появление коленных и ахилловых рефлексов. Оценка ответа по данным МРТ и исследованию ликвора запланирована через 2 месяца после начала терапии занубрутинибом.

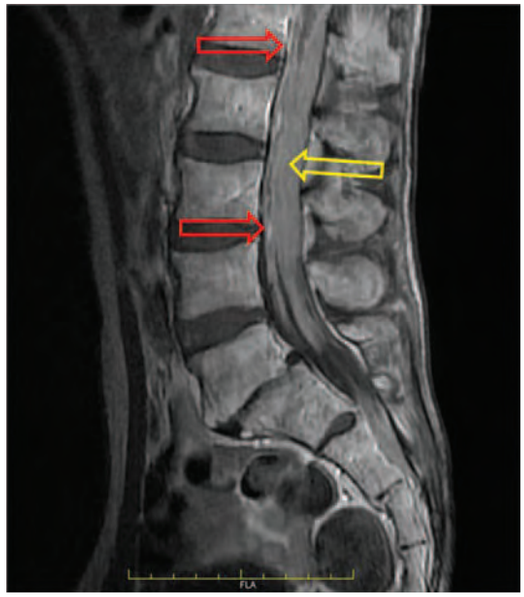


Рис. 1. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастным усилением (Т1–ВИ, постконтрастное сканирование): диффузное утолщение всех визуализируемых оболочек нитей конского хвоста и оболочек видимых отделов спинного мозга (желтая стрелка), активно накапливающее контрастный препарат в виде участков размером 0,7–0,9 см (красные стрелки), степень утолщения наиболее выражена в крестцовом отделе

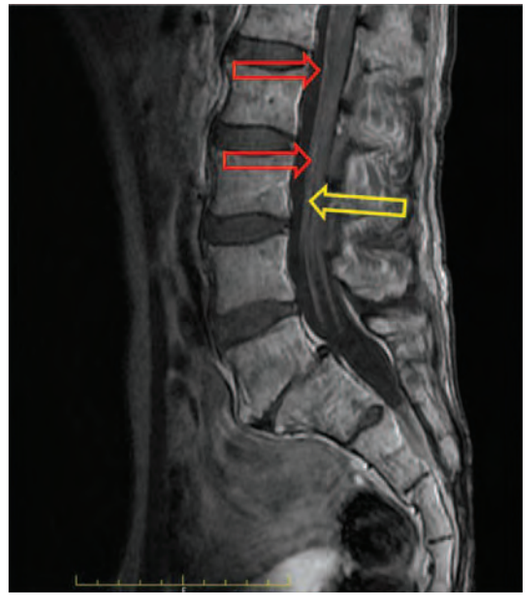


Рис. 2. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастным усилением после терапии (Т1–ВИ, постконтрастное сканирование): сохраняется диффузное утолщение оболочек нитей конского хвоста до 0,2–0,3 см (желтая стрелка) с равномерным и отчетливым накоплением контрастного препарата (красная стрелка). Эти изменения выражены в значительно меньшей степени (ранее до 0,7–0,9 см); утолщение в видимых отделах спинного мозга также выражено в меньшей степени

Заключение. В отечественной и международной литературе отсутствуют клинические рекомендации по терапии при разных локализациях поражения нервной системы при СБН, что затрудняет выбор тактики лечения. Разработка рекомендаций ввиду редкости патологии требует объединения опыта и анализа данных совместно с другими лечебными учреждениями.

Шатохин Ю.В.[1], Бурнашева Е.В.[1], Мацуга А.А.[1], Снежко И.В.[1], Рябикина Е.В.[1], Дегтерева Е.В.[1], Комарцева Е.Ю.[2], Козырева В.А.[2], Каплина А.А.[2], Милованова О.В.[2], Широкова З.А.[2], Лапина Е.С.[2], Ефимова С.В.[2]

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ

[1]ФГБОУ ВО «РОСТГМУ» Минздрава России; [2]ГБУ РО «РОКБ»

Введение. Приобретенная гемофилия (ПГ) характеризуется образованием нейтрализующих антител против факторов (F) свертывания VIII (чаще других), IX, X, XI. Выделено 2 пика заболеваемости: у женщин от 20 до 40 лет, связанную в основном с беременностью и родами, и у лиц старше 65 лет. Летальность от геморрагических осложнений от 7 до 21%. Обнаружена ассоциация с гепатитами B и C, аутоиммунными состояниями, лекарственной аллергией, злокачественными заболеваниями. Задачи лечения ПГ включают остановку кровотечения и элиминацию ингибитора.

Цель работы. На примере клинических наблюдений показать особенности течения, диагностики и терапии ПГ.

Материалы и методы. Представлены истории болезни двух пациенток с ПГ.

Результаты и обсуждение. Случай 1. У пациентки М., 31 года, в течение 10 дней наблюдалось появление синяков на ногах и руках — от напряжения при уборке или приготовлении пищи. После значимого усилия появились гематома и отечность в области левого плеча и предплечья, выраженный болевой синдром купировала парацетамолом. 2,5 месяца назад первые естественные роды, в сроке 38 недель. Проявлений ГС у пациентки и ближайших родственников не было. Заподозрена ПГ. Учитывая тип кровоточивости, удлинение АПТВ до 117,2 сек, проведено определение активности факторов (F) VIII, IX, XI, ингибиторов FVIII, FIX. Выявлено снижение активности FVIII — 1% (норма 50–150%), ингибитор FVIII составил 12 ед. Бетесда/мл (норма 0–0,6). Диагностирована ПГ. Элиминация ингибитора проведена введением ритуксимаба 375 мг/м^2 4 раза в неделю, преднизолоном 60 мг с последующим контролем АЧТВ, уровня FVIII и его ингибитора (спустя 3 мес. в норме). За последующие 16 мес. рецидива не наблюдалось.

Случай 2. Пациентка К., 59 лет, поступила с жалобами на появление гематом на ягодицах после внутримышечных инъекций, гематом на нижних конечностях. 2 мес. назад обострение мочекаменной болезни (МКБ). Проводились посиндромная терапия (без эффекта), трансуретральная лазерная уретеролитотрипсия справа, стентирование правого мочеточника. Затем боли в левой поясничной области, гематомы на ягодицах в местах инъекций, АЧТВ 52,8 сек. В связи с гемотампонадой лоханки левой почки стентирование левого мочеточника. Затем отмечено появление гематом на теле, отечность стоп и нижних конечностей, снижение Нв ниже 70 г/л, в связи с чем гемотрансфузии (1362 мл эритровзвеси, 1820 мл СЗП). Учитывая наличие межмышечных гематом, гипокоагуляцию (нарастание АЧТВ до 82,35 сек), проведено определение уровня FVIII 0,48%, FIX 58%, FXIII 153%. Начата терапия преднизолоном 1 мг/кг. АЧТВ — 94,6%, ингибитор к FVIII — 24 БЕ. Проведена терапия: ритуксимаб 375 мг/м^2 1 раз в неделю 4 недели + преднизолон 60 мг внутрь 3 недели с последующим снижением дозы до полной отмены. В динамике регресс геморрагического синдрома, уровень АЧТВ 44,95–27,9 сек, через 3 мес. уровень FVIII 65%, ингибитор к FVIII не определяется. В течение 13 мес. состояние стабильное.

Заключение. Приобретенная гемофилия в первом случае ассоциирована с послеродовым периодом, во втором — с хирургическим вмешательством. При наличии геморрагического синдрома гематомного типа и повышении уровня АЧТВ необходимо определение уровня факторов свертывания и их ингибиторов для исключения ПГ.

Шатохин Ю.В., Паненко С.О., Греф А.Ю., Жачемукова Э.С., Нагорная Г.Ю., Харитонова М.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Дегтерева Е.В.

НЕТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО В-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА: ДЕБЮТ С КЛИНИКОЙ ЛЕЙКОСТАЗА И РАННИЙ РЕЦИДИВ С ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ

ФГБОУ ВО «РОСТГМУ» Минздрава России

Введение. Острый В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ) — лимфопролиферативное заболевание с агрессивным течением у взрослых, в дебюте которого возможна клиника лейкостаза с развитием органной недостаточности. Приблизительно 30% всех ОЛЛ диагностируются в возрасте ≥60 лет. Частота рецидивов достигает 50–70%, при этом экстрамедуллярные рецидивы (ЭМР) при В-ОЛЛ встречаются в 15–20% (чаще — нейролейкемия, поражение яичек, кожи) и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом из-за отсутствия стандартных подходов к терапии. Внекостномозговые поражения подкожно-жировой клетчатки наблюдаются крайне редко.

Цель работы. Представить клиническое наблюдение атипичного течения В-ОЛЛ.

Материалы и методы. Проанализированы данные истории болезни.

Результаты и обсуждение. Пациентка Т., 69 лет, обратилась к терапевту в январе 2025 г. в связи с интоксикационным синдромом, похуданием на 7 кг за 12 месяцев, прогрессирующей гепатоспленомегалией. В крови выявлен лейкоцитоз до 30×10^9/л. Отмечены эпизоды мелены. При иммунофенотипировании (ИФТ) лимфоцитов периферической крови (ДНР) данные более соответствуют В-зрелоклеточной лимфоме. По месту жительства получала лечение гидроксикарбамидом — без значимого эффекта. В мае 2025 года пациентка поступила в клинику РостГМУ с гиперлейкоцитозом 498×10^9/л (89% бластов), критической тромбоцитопенией; явлениями лейкостаза в виде выраженных отеков по типу анасарки, гепато- и спленомегалией и острым почечным повреждением (СКФ 38 мл/мин по CKD-EPI). В миелограмме — 72% бластов, которые при ИФТ соответствовали B-IV иммунологическому варианту ОЛЛ. Такие же клетки были обнаружены в ликворе. В связи с высоким риском синдрома лизиса опухоли (СЛО) на протяжении 2-х недель проводилась циторедуктивная терапия винбластином и циклофосфамидом. После регрессии синдрома лейкостаза, гепатоспленомегалии, уменьшения опухолевой массы: было проведено 2 курса по схеме R-mini-hyper-CVD; 1 курс по схеме R-mini-MTX-Ara-C, интратекальные введения метотрекстата и цитарабина. Достигнута клинико-гематологическая ремиссия в сентябре 2025 г. На фоне сохраняющейся костномозговой ремиссии (в миелограмме — 2,7% бластов) через месяц отмечено появление панникулитоподобных подкожных образований на туловище и конечностях. При пункционной биопсии — лейкемические инфильтраты. Состояние расценено как экстрамедуллярный рецидив, проведен курс R-mini-MTX-Ara-C, на фоне которого количество и размер подкожных образований увеличились при сохраняющейся гематологической ремиссии.

Заключение. Нетипичность дебюта зрелоклеточного В-ОЛЛ выражалась в развитии синдрома лейкостаза с органной недостаточностью. При отсутствии возможности провести лейкоцитоферез использование малых доз винбластина и циклофосфамида позволяет значительно уменьшить опухолевую массу без СЛО, а затем перейти на протокольную полихимиотерапию (ПХТ). Прогрессия внекостномозговых лейкозных поражений на фоне костномозговой ремиссии В-ОЛЛ позволяет предполагать эволюцию экстрамедуллярного опухолевого клона, который приобрел резистентность к ПХТ. ЭМР — неблагоприятный прогностический фактор, требующий дополнительных исследований для оптимизации терапии.

Шебуняева Я.Ю.[1], Поспелова Т.И.[2], Вавилин В.А.[3], Макарова С.И.[3]

ОСОБЕННОСТИ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ *P450*, *GSTP1* И *ABCB1* У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НА 1-й ЛИНИИ ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

[1]ГБУЗ НСО «ГНОКБ», г. Новосибирск; [2]ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России; [3]Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики — структурное подразделение ФГБУН «ФИЦ ФТМ» СО РАН

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является редким злокачественным новообразованием лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов. ЛХ имеет высокую социальную значимость, которая определяется не только молодым трудоспособным возрастом пациентов, но и развитием токсических осложнений программной полихимиотерапии, среди которых особое место занимает токсическое поражение печени, связанное с метаболизмом противоопухолевых препаратов 1-й линии химиотерапии при участии цитохромов Р450, глутатиона, других аминокислот и белков-транспортеров (Р-гликопротеин).

Цель работы. Определить структуру межгенных взаимодействий генов цитохромов *P450*, *GSTP1* и *ABCB1* у больных лимфомой Ходжкина на 1-й линии программной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Были определены 20 вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов метаболизма (*CYP450, GSTP1*) и транспорта ксенобиотиков (*ABCB1*) методом ПЦР с детекцией в реальном времени у 122 больных ЛХ во время проведения 1-й линии программной ХТ. При помощи MDR-анализа (Multifactor dimensionality reduction) были исследованы межгенные взаимодействия ВНП генов метаболизма, транспорта и экскреции у больных ЛХ после проведения 1, 4 и 6-го курса ХТ 1-й линии.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного MDR-анализа было обнаружено, что на протяжении проведения ХТ степень влияния и взаимодействие между генами менялись. После проведения 1 курса ХТ были выявлены синергические связи между ВНП генов *ABCB1* (rs1045642) и *GSTP1* (rs1695) и аддитивные с rs1799853 гена *CYP2C9*. После 4 курсов наибольшее значение имели ВНП rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1* и rs1695 гена *GSTP1*, а среди генов цитохромов Р450 выявлены разнонаправленные взаимодействия, характеризующиеся как синергией, так и антагонизмом. После 6 курсов ХТ у больных ЛХ определяется синергическое взаимодействие как между ВНП генов ферментов I фазы — rs1065852 гена *CYP2D6* и rs2279343 гена *CYP2B6*, II фазы — *GSTP1* (rs1695), так и ВНП rs2032582 и rs1045642 гена-транспортера *ABCB1*. Указанные изменения могут быть связаны с нарастанием токсического повреждения печени в результате увеличения и суммации курсовых доз противоопухолевых препаратов, длительности их воздействия и процессов компенсации возникших повреждений с активацией печеночной регенерации.

Заключение. Использование новых методов молекулярного анализа лежат в основе доктрины современного здравоохранения и являются перспективным направлением персонализированной медицины. Дальнейшее изучение генетических особенностей пациентов с ЛХ, влияющих на индивидуальный фармакологический ответ, то есть эффективность и безопасность применения лекарственных средств, может помочь минимизировать развитие нежелательных эффектов проводимой терапии при достижении оптимальных результатов ХТ и сохранении высокого качества жизни больных ЛХ.

Шемякина Е.Л.[1], Волкова С.А.[2]

ОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ У ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ И ПРОСПЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ НА 2025 ГОД

[1]ГБУЗНО «НОЦ СПИД»; [2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Введение. За последние десятилетия наблюдается рост числа лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Дефект иммунной системы при ВИЧ повышает риск развития рака, в том числе онкологических заболеваний системы крови (ЗСК). Эффективное лечение опухолевого ЗСК возможно только при применении противоопухолевой риск адаптированной терапии с одномоментным проведением антиретровирусной терапии (АРВТ).

Цель работы. Анализ случаев диагностики и результатов лечения онкологических ЗСК у пациентов с ВИЧ в Нижегородской области с 2010 по 2025 г.

Материалы и методы. Пациенты с ВИЧ и опухолевым ЗСК, выявленные в популяционном раковом регистре (ПРР) и по базе данных Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниям (НОЦ СПИД), медицинской информационной системе Единая цифровая платформа (МИС-ЕЦП.) Статистическая обработка данных: программное обеспечение для работы с файлами XLS и Statistica 12.

Результаты и обсуждение. Выявлено 111 случаев опухолевых ЗСК у ЛЖВ: (код МКБ 10 C81⁻, C82⁻, C83⁻, C85⁻, C90⁻, C91⁻, C92⁻, C95⁻, C96⁻). Мужчин — 77 (69%), в медиана возраста 40 лет (от 22 до 67), женщин 34 (31%), медиана 39 лет (от 23 до 63). По годам с 2010 по 2025 г. (*n* =): 2, 2, 0, 1, 2, 1, 9, 7, 7, 16, 11, 20, 14, 11, 5, 2. Наибольшее количество случаев выявлено в 2019 г. — 16, 2020 г. — 11, 2021 г.— 20, 2022 г. — 14. В структуре опухолевых ЗСК у ЛЖВ преобладали C83.3 ДБККЛ — 47 чел. (42%) (М 24, Ж 13) и C81 ЛХ — 33 человека (29%) (М 26, Ж 7). В общей когорте пациентов: при ДБККЛ — общая выживаемость (ОВ) на 13 мес. составила 35% пациентов, при ЛХ летальность на 4 мес. — 28%, кривая ОВ выходит на плато после 65 мес. у 55% пациентов. Проспективный анализ 12 случаев терапии лимфом у ЛЖВ в период с 2023 по 2025 г. (*n* =): ЛХ — 4, ФЛ-2, ДБККЛ — 4, плазмобластная лимфома — 2. Медиана времени с момента установления ВИЧ до выявления лимфомы или начала терапии 2,4 года (от 1 мес до 27 лет). У 9 (75%) пациентов был половой гетеросексуальный путь заражения, у 3 (25%) — наркотический путь. Стадия ВИЧ: у 4-х — 3 ст., у 8 — 4 ст. Стадии лимфомы по Ann Arbor: II — 3, III — 3, IV — 6. Лечение проведено в региональных медицинских организациях (*n* = 11), в федеральной (*n* = 1), в круглосуточном стационаре (*n* = 9), в дневном (*n* = 3). В 1-й линии терапии при C83 применяли CHOP-подобные режимы: R-CHOD, R-CHOP, SC-EPOCH, EPOCH, CHOP-1, при C81: ABVD (BV + AVD). 8 (66%) пациентов завершили 6 курсов терапии, 4 (33%) получили от 1 до 4 курсов. Результаты 1-й линии: полный ответ (ПО) у 7 (58%), частичный (ЧО) у 2 (17%), первичная рефрактерность у 2 (17%). На ноябрь 2025 умерло 4 (28%) человека: 2 — от ЛПЗ, 2 — от причин, не связанных с основным заболеванием. При терапии у 1 (8%) пациента имел место вирусологический всплеск, у 9 (75%) достигли вирусологического ответа, у 1 (8%) терапия ВИЧ оказалась неэффективна, у 1 (8%) отрицательный вирусологический ответ.

Заключение. Лечение опухолевого ЗСК у ЛЖВ требует терапии, как и у лиц без ВИЧ в соответствии с риск-адаптированной стратификацией. Сопоставимая эффективность лечения может быть достигнута при мультидисциплинарном ведении пациентов на АРВТ.

Шерстнев А.А., Ковригина А.М.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО КОЖНОГО CD4-ПОЗИТИВНОГО Т-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЗ МЕЛКИХ И СРЕДНИХ КЛЕТОК НА БАЗЕ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичное кожное CD4-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток (ПК CD4$^+$ Т-ЛПЗ) — индолентное заболевание, характеризующееся в большинстве случаев единичными новообразованиями, представленными узелками или бляшками на коже лица, шеи и верхней части туловища. Относится к группе первичных кожных Т-клеточных лимфом. Является редким, но клинически значимым из-за необходимости дифференциальной диагностики с более агрессивными Т-клеточными лимфомами. Данную нозологическую единицу ввели в классификации ВОЗ 2016 г., и в нее вошли часть случаев, которые раньше были известны как первичная кожная гиперплазия (В-клеточная псевдолимфома).

Цель работы. Определить частоту встречаемости и локализации поражения ПК CD4$^+$ Т-ЛПЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 195 пациентов, обратившихся в патологическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 01.01.2024 по 01.04.2025 с направительным диагнозом «первичное кожное лимфопролиферативное заболевание». Ключевыми критериями подтверждения ПК CD4$^+$ Т-ЛПЗ явились: очаговый или очагово-диффузный лимфоидный инфильтрат с периваскулярным и/или периаднексиальным расположением, состоящий преимущественно из мелких и средних клеток с ядрами неправильной формы, низкой митотической активностью. Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессировали CD3, CD4, PD-1, ICOS. Перифокально отмечаются скопления мелких В-клеток, с формированием предсуществующих лимфоидных фолликулов, в ряде случаев визуализируются центры размножения. Индекс пролиферативной активности Ki-67 не превышал 20%. CD8$^+$ клетки были немногочисленны.

Результаты и обсуждение. При анализе биопсийного материала кожи 195 пациентов выявлено 56 пациентов с первичной кожной лимфомой из клеток маргинальной зоны (29%), 54 пациента с ПК CD4+ Т-ЛПЗ (28%), 55 пациентов с кожной лимфоидной гиперплазией (28%). У 30 пациентов нозологическая принадлежность новообразования кожи установлена не была вследствие скудного объема материала и недостатка клинико-анамнестических данных. Среди пациентов с ПК CD4$^+$ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток на долю мужчин пришлось 39%, женщин — 61%. Солитарные новообразования отмечались у 49 (94,2%) пациентов, множественные — у 3 (5,8%) пациентов. Новообразования в области головы отмечены у 24 (40%) пациентов, на коже шеи — у 3 (5%) пациентов, на коже туловища — у 13 (22%) пациентов, на коже спины — у 7 (12%) пациентов, на поверхности верхних конечностей — у 8 (13%) пациентов, на коже нижних конечностей — у 3 (5%) пациентов.

Заключение. ПК CD4$^+$ Т-ЛПЗ — уникальное антиген-зависимое заболевание, занимающее промежуточное положение между реактивным и злокачественным процессами. Благодаря медленно прогрессирующему течению и высокой чувствительности к локальной терапии, прогноз для пациентов благоприятный. При верификации множественных новообразований на поверхности кожи с морфологией и иммунофенотипом ПК CD4$^+$ Т-ЛПЗ следует рекомендовать динамическое наблюдение для исключения других лимфом с Tfh-иммунофенотипом.

Шерстнев А.А., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОЙ КОЖНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ИММУНОФЕНОТИПОМ Т-ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ХЕЛПЕРОВ, БДУ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная кожная Т-клеточная лимфома, БДУ (ПК ТЛ, БДУ) — крайне редкая, плохо изученная группа первичных Т-клеточных кожных лимфом, являющаяся диагнозом исключением. Среди них описывают отдельные случаи с иммунофенотипом Т-фолликулярных хелперов, которые следует дифференцировать с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой, первичным кожным CD4$^+$ Т-клеточным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток, грибовидным микозом с Tfh-иммунофенотипом.

Цель работы. Диагностика ПК ТЛ, БДУ у двух пациентов с иммунофенотипом Т-фолликулярных хелперов.

Материалы и методы. Анализ клинических, лабораторных, гистологических и иммуногистохимических особенностей двух случаев пациентов с ПК ТЛ, БДУ с иммунофенотипом Т-фолликулярных хелперов.

Результаты и обсуждение. Пациентка 73 лет. Первое новообразование на коже туловища возникло в 2010 г., второе в 2011 г. — на коже живота. Проведено удаление новообразований, с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием — В-клеточная псевдолимфома. 11.2011 г. обнаружено два новых новообразования на коже туловища; выполнено пункционное исследование, заподозрена лимфомная принадлежность новообразований. В 2017 г. в течение нескольких месяцев возникли постоянно увеличивающееся в размерах новообразование в левой заушной области и множественные подкожные новообразования других локализаций. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях установлен диагноз ПК ТЛ, БДУ. Проведено 6 курсов химиотерапии по программе CHOEP с достижением клинической ремиссии заболевания. В 2022 г. отмечено появление двух новообразований на поверхности кожи. При гистологическом исследовании был выявлен диффузный лимфоидный инфильтрат из клеток небольшого и среднего размера из клеток неправильной формы, наличием фигур митоза, выраженной примесью крупных лимфоидных клеток с атипичной морфологией, минимальными признаками эпидермотропизма. При иммуногистохимическом исследовании клетки лимфоидного инфильтрата экспрессировали CD3, CD4, MUM.1. В большей части клеток отмечалась экспрессия цитотоксического маркера (Granzyme B) и маркеров Т-фолликулярных хелперов (PD-1, ICOS). Индекс пролиферативной активности Ki-67 достигал 40%. Пациентка, 43 лет. Впервые в 2021 г. во время беременности отмечены мелкопапулезные зудящие высыпания на коже предплечий. В последствии папулезные элементы распространились на кожу лица, туловища, верхних конечностей. При гистологическом исследовании кожных новообразований отмечен очаговый лимфоидный инфильтрат из клеток среднего и крупного размеров с атипичной морфологией. По данным иммуногистохимического исследования клетки лимфоидного инфильтрата экспрессировали CD3, CD4, выявлен иммунофенотип Т-фолликулярных хелперов. В части клеток отмечалась экспрессия CD30. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 30%. При выполнении ПЦР-исследования на биоптате кожи выявлена моноклональность по генам гамма-цепи Т-клеточного рецептора.

Заключение. Малая изученность ПК ТЛ, БДУ с иммунофенотипом Т-фолликулярных хелперов, а также значительный полиморфизм клинических проявлений вызывает ряд значительных проблем при дифференциальной диагностике заболевания.

Шнайдер А.А.[1], Капорская Т.С.[1], Ребриков А.Н.[1], Кузема Е.С.[1], Петрова Л.М.[1], Лужнова Н.Н.[1], Хороших О.В.[1], Кондакова Е.В.[2]

ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОСЛОЖНЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

[1]ГБУЗ «ИОКБ»; [2]ГБУЗ «ИОПАБ»

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — наиболее часто встречающийся гемобластоз, на долю которого приходится 2/3 всех случаев. В 2024 году в гематологическом отделении Иркутской областной клинической больницы количество впервые выявленных острых лейкозов 76 случаев, из них ОМЛ — 64. Особенности иммунитета при ОМЛ ассоциированы с высоким риском инфекционных осложнений, микозы среди них занимают ключевое место.

Цель работы. Представить клинический случай успешного лечения мицетомы правой височной области у пациента с ОМЛ.

Материалы и методы. Пациент М., 58 лет. Диагноз острого миеломонобластного лейкоза установлен в марте 2024 года на основании на основании клинической картины, гемограммы, миелограммы, иммунофенотипирования костного мозга. В соответствии с клиническими рекомендациями «Острые миелоидные лейкозы», учитывая наличие гнойно-некротической раны копчиковой области, после проведения предфазы проведен курс химиотерапии (ХТ) малыми дозами цитарабина с венетоклаксом. Ремиссия достигнута после первого курса ХТ. В августе 2024 года после трех курсов ХТ констатирован ранний рецидив ОМЛ. Проведен 1 индукционный курс «7 + 3», ремиссия не достигнута. 2-й индукционный курс ХТ «7 + 3 с круглосуточной инфузией цитарабина» осложнился глубокой постцитостатической миелодепрессией, рецидивирующей лихорадкой, вторичными инфекционными осложнениями. По данным МСКТ головного мозга выявлено образование правой височной доли с зоной перифокального отека.

Результаты и обсуждение. На фоне проведения противогрибковой терапии изовуконазолом выполнено микрохирургическое удаление абсцесса правой височной доли. По данным гистологического исследования иссеченного абсцесса обнаружен очаговый некроз, с перифокальной глиальной реакцией и выраженной пролиферацией сосудов (рис. 1), с неравномерной слабой лимфоидной инфильтрацией с примесью сегментоядерных лейкоцитов, с единичными гранулемами с гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел (рис. 2). В некротизированной ткани мозга при окрашивании гематоксилином и эозином, с использованием дополнительных методов гистохимии (PAS-реакция (рис. 3), окраска по Цилю — Нильсену, импрегнация серебром по Джонсу) отмечен рост мицелия грибковой флоры, преимущественно в просвете и вдоль некротизированных кровеносных сосудов (рис. 4): нити мицелия грибов широкие, несептированные, различной ширины на протяжении, с беспорядочным характером деления под тупым углом. Лучшая визуализация нитей мицелия отмечалась при импрегнации серебром по Джонсу (рис. 5). Получено заключение: мицетома головного мозга. Учитывая морфологические и гистохимические особенности, больше данных за мукороз (мукормикоз). Продолжена противогрибковая терапия с положительным эффектом в виде купирования инфекционного процесса, нормализации острофазовых показателей, купирования лихорадки.

Заключение. Представленный клинический случай показывает разнообразие инфекционных осложнений, встречающихся у пациентов с ОМЛ в миелодепрессии. Комплексный, мультидисциплинарный подход в процессе диагностического поиска позволяет установить точный диагноз и назначить эффективное лечение, что возможно провести в многопрофильном стационаре, каким является ГБУЗ «ИОКБ».

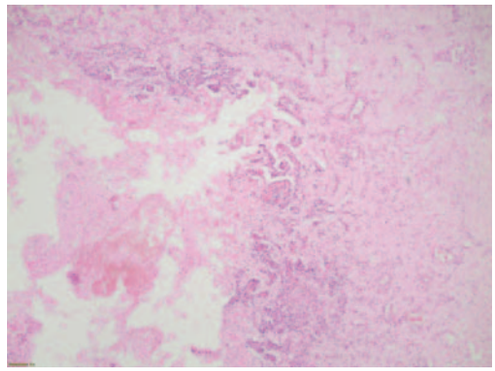


Рис. 1. Очаговый некроз ткани мозга (слева), с выраженной пролиферацией сосудов, с глиальной реакцией по периферии, окраска гематоксилином и эозином, ×40

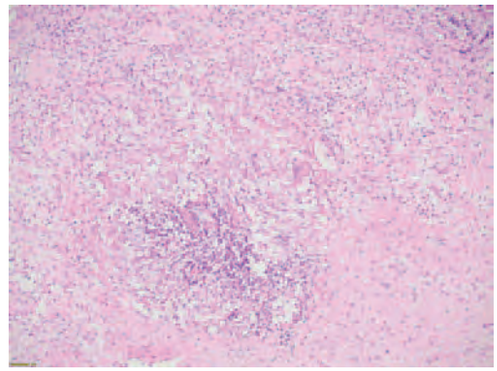


Рис. 2. Гранулема с наличием гигантских многоядерных клеток типа инородных тел по периферии некроза ткани мозга. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

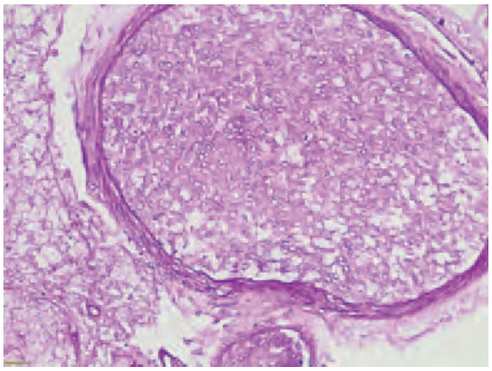


Рис. 3. В просвете кровеносного сосуда видны нечеткие бледные нити мицелия, PAS-реакция, ×200

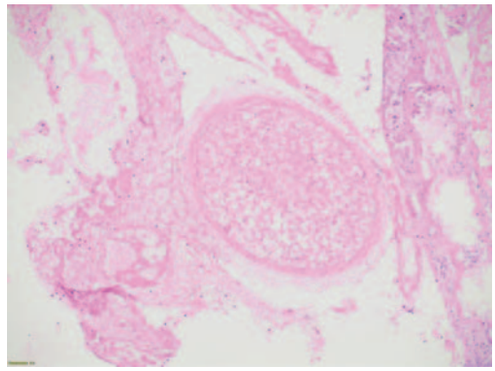


Рис. 4. В просвете кровеносного сосуда в зоне некроза отмечаются нечеткие контуры бледных нитей мицелия (для объективной визуализации используются дополнительные методы окраски микропрепаратов), окраска гематоксилином и эозином, ×100

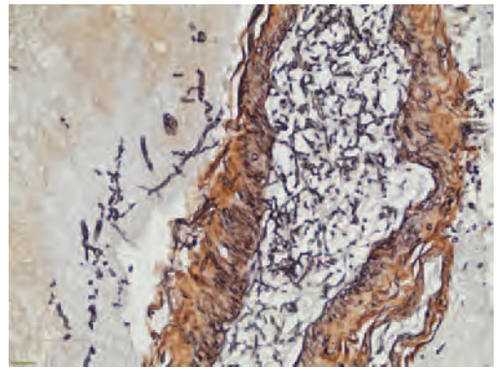


Рис. 5. В просвете сосуда, в его стенке и за его пределами видны широкие несептированные нити мицелия, импрегнация серебром по Джонсу, ×200

Шнайдер А.А., Петрова Л.М., Капорская Т.С., Князюк Н.Ф., Невмержицкий П.И., Дудин П.Е.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ РИСКОВ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ»

ГБУЗ «ИОКБ»

Введение. От эффективности идентификации рисков при оказании медицинской помощи в гематологическом отделении напрямую зависит безопасность пациентов. С использованием реестра рисков в ГБУЗ «ИОКБ» была проведена экспертная оценка факторов,

которые могут влиять на качество лечения, а также нести угрозу здоровью пациентов.

Цель работы. Представить опыт идентификации рисков гематологического отделения ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» (ГБУЗ «ИОКБ»), обосновать значимость системной идентификации рисков.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ «ИОКБ», Реестр рисков и план предупреждающих действий за 2025 год.

Результаты и обсуждение. В 2025 году в результате экспертной оценки наибольшими рисками для гематологического отделения были определены распространение полирезистентной флоры, геморрагический синдром, а также риск передачи сезонных вирусных болезней (рис.). Вышеперечисленным рискам были присуждены достаточно высокая вероятность и потенциальные значительные последствия, что вывело их в зону крайне опасных рисков. Отдельно отмечен риск профессионального выгорания сотрудников, как обеспечивающий риск. В условиях интенсивной нагрузки, эмоционального напряжения и непростых рабочих условий риск также получил высокую оценку вероятности и последствий. По аналогичным причинам значительными рисками обозначены риски невыполнения плана госпитализации и совершения ошибок на рабочем месте новоприбывшим персоналом. Помимо экспертной оценки, могут использоваться и другие методы оценки вероятности и последствий рисков. Например, для организации анализ финансовых последствий осложнений в виде сепсиса может оценочно достигать миллиона рублей и более — отчего становится значительным фактором риска при медицинской деятельности. Для оценки вероятностей событий можно использовать статистику — так, информация по нежелательным событиям прошлых лет позволяет экстраполировать и предполагать вероятность повторения данных событий в будущем.

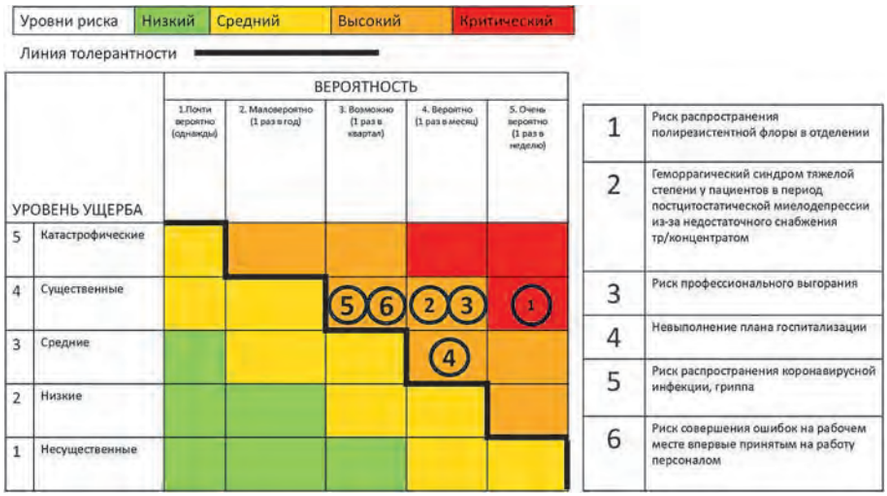


Рис. Матрица рисков гематологического отделения, 2025 г., отрывок

Заключение. Благодаря идентификации рисков отделение может планировать и грамотно подходить к обеспечению безопасности пациентов, действуя для предотвращения потенциальных угроз, анализируя тенденции и формируя план предупреждающих действий. Предварительная оценка рисков позволяет минимизировать риски и их последствия в клинической практике.

Шнейдерман К.С., Федорова А.В., Коваль Н.О., Липухин Э.В., Клясова Г.А.

ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В гематологии инфекции кровотока (ИК) являются одними из наиболее тяжелых осложнений. Этиологическая структура возбудителей ИК у гематологических больных разнообразна, и периодически в ней происходят изменения.

Цель работы. Изучить этиологию и распределение возбудителей ИК у больных с заболеваниями системы крови в разные временные периоды.

Материалы и методы. Этиология ИК была изучена у больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» (01.01.2022–30.11.2025). Кровь для микробиологического исследования брали у больных при температуре ≥38 °С из вены и из центрального венозного катетера по 10 мл в 2 флакона (1 аэробы/1 анаэробы) с 2022 по 2023 г. и в 4 флакона (2 аэробы/2 анаэробы) с 2024 по 2025 г. Идентификацию бактерий проводили методом масс-спектрометрии. Для коагулазонегативных стафилококков (CoNS) и коринебактерий принималось во внимание выделение из двух образцов. Чувствительность оценивали с помощью автоматического анализатора. Детекция генов карбапенемаз была проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период было выделено 949 микроорганизмов из гемокультуры. Среди них отмечено преобладание грамотрицательных бактерий (52%), далее следуют грамположительные бактерии (44,6%), дрожжеподобные грибы (1,8%) и анаэробные бактерии (1,6%). Этиология возбудителей ИК в разные годы представлена в таблице 1. Отмечено преобладание доли грамотрицательных бактерий с 2022 по 2024 г. (49,1–59,6%), однако в 2025 г. отмечается достоверное увеличение доли грамположительных бактерий до 52,5% (p = 0,002), что требует дальнейшего наблюдения. Видовое распределение в разные годы представлено в таблице 2. Ведущими возбудителями ИК являются *Escherichia coli* (19,4%), *Klebsiella pneumoniae* (15%) и CoNS (13,8%), и лишь в 2022 г. лидирующую позицию занимали *K. pneumoniae* (17%). В период с 2023 по 2025 г. в структуре возбудителей стали преобладать *E. coli*, при этом не было выделено штаммов с продукцией карбапенемаз (по сравнению с 2022 г. — 17,5%). Отмечено увеличение частоты выделения *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз с 39% в 2022 г. до 62,1% в 2025 г. Наблюдается тенденция к увеличению *Staphylococcus aureus*, при этом они занимают конкурирующую позицию с CoNS. Обращает на себя внимание появление оксациллин-устойчивых штаммов *S. aureus* в 2024 г. (9,1%) и их увеличение в 2025 г. (15,6%). Отмечены изменения в структуре *Enterococcus* spp.: значимое снижение доли *E. faecium* с 85,7 до 50% (p = 0,02) за счет увеличения выделения *E. faecalis* с 14,3 до 45% (p = 0,04), необходимо дальнейшее наблюдение. Выделение *Pseudomonas aeruginosa* и их резистентность к карбапенемам остаются практически неизменными за весь анализируемый период.

Заключение. ИК характеризуются разнообразием возбудителей, среди которых преобладают грамотрицательные бактерии, далее следуют грамположительные бактерии, доля дрожжеподобных грибов остается низкой, но обращает на себя внимание выделение анаэробных бактерий. Ведущими возбудителями ИК являются *E. coli*, *K. pneumoniae* и CoNS. Отмечена тенденция к увеличению *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз. Настораживает появление и увеличение оксациллин-устойчивых штаммов *S. aureus*.

Таблица 1. Этиология инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови

Микроорганизм	Всего N = 949 n (%)	2022 г. N = 242 n (%)	2023 г. N = 225 n (%)	2024 г. N = 240 n (%)	2025 г. (I–XI мес.) N = 242 n (%)
Грамотрицательные бактерии	494 (52)	119 (49,1)	134 (59,6)	137 (57)	104 (42,9)
Enterobacterales	382 (77,3)	94 (79)	98 (73,1)	110 (80,3)	80 (76,9)
Неферментирующие	104 (21,1)	25 (21)	31 (23,1)	25 (18,2)	23 (22,1)
Другие	8 (1,6)	0	5 (3,2)	2 (1,5)	1 (1)
Грамположительные бактерии	423 (44,6)	113 (46,7)	86 (38,2)*	97 (40,4)	127 (52,5)*
Дрожжеподобные грибы	17 (1,8)	5 (2,1)	5 (2,2)	3 (1,3)	4 (1,7)
Анаэробные бактерии	15 (1,6)	5 (2,1)	0	3 (1,3)	7 (2,9)

Примечание: *p < 0,05.

Таблица 2. Видовое распределение микроорганизмов при инфекциях кровотока

Микроорганизм	Всего N = 949 n (%)	2022 г. N = 242 n (%)	2023 г. N = 225 n (%)	2024 г. N = 240 n (%)	2025 г. (I–XI мес.) N = 242 n (%)
Escherichia coli	184 (19,4)	40 (16,5)	50 (22,2)	54 (22,5)	40 (16,5)
БЛРС	87 (47,3)	14 (35)	22 (44)	31 (57,4)	20 (50)
CPE ± БЛРС	7 (3,8)	7 (17,5)	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	142 (15)	41 (17)	30 (13,3)	42 (17,5)	29 (12)
БЛРС	31 (21,8)	11 (26,8)	7 (23,3)	8 (19)	5 (17,2)
CPE ± БЛРС	73 (51,4)	16 (39)	16 (53,3)	23 (54,8)	18 (62,1)
Коагулазонегативные стафилококки	131 (13,8)	33 (13,6)	29 (12,9)	32 (13,3)	37 (15,3)
Staphylococcus aureus	111 (11,7)	31 (12,8)	26 (11,6)	22 (9,2)	32 (13,2)
Оксациллин-устойчивый	7 (6,3)	0	0	2 (9,1)	5 (15,6)
Enterococcus spp.	76 (8)	26 (10,7)	9 (4)	21 (8,7)	20 (8,3)
Enterococcus faecium	57 (75)	22 (84,6)	7 (77,8)	18 (85,7)*	10 (50)*
Ванкомицин-резистентный	29 (50,9)	13 (59,1)	3 (42,9)	7 (38,9)	6 (60)
Enterococcus faecalis	17 (22,4)	4 (15,4)	1 (11,1)	3 (14,3)*	9 (45)*
Другие	2 (2,6)1	0	1 (11,1)	0	1 (5)
Pseudomonas aeruginosa	71 (7,5)	20 (8,3)	20 (8,9)	14 (5,8)	17 (7)
R к карбапенемам	10 (14,1)	2 (10)	4 (20)	2 (14,3)	2 (11,8)
Стрептококки группы viridans	67 (7,1)	15 (6,2)	15 (6,7)	11 (4,6)	26 (10,7)
Дрожжеподобные грибы	17 (1,8)	5 (2,1)	5 (2,2)	3 (1,3)	4 (1,7)
Candida non-albicans	10 (58,8)	3 (60)	4 (80)	0	3 (75)
Candida albicans	4 (23,5)	2 (40)	1 (20)	1 (33,3)	0
Другие	3 (17,7)2	0	0	2 (66,7)	1 (25)
Enterobacter cloacae complex	21 (2,2)	3 (1,2)	7 (3,1)	6 (2,5)	5 (2,1)
Анаэробные бактерии	15 (1,6)3	5 (2,1)	0	3 (1,3)	7 (2,9)
Streptococcus pneumoniae	12 (1,3)	3 (1,2)	3 (1,3)	2 (0,8)	4 (1,7)
Stenotrophomonas maltophilia	6 (0,6)	2 (0,9)	1 (0,4)	3 (1,3)	0
Acinetobacter baumannii	5 (0,5)	0	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (0,4)
Другие *Enterobacterales*	35 (3,7)4	10 (4,1)	11 (5)	8 (3,3)	6 (2,5)
Другие грамположительные	26 (2,7)5	5 (2,1)	4 (1,8)	9 (3,8)	8 (3,3)
Другие неферментирующие бактерии	22 (2,3)6	3 (1,2)	7 (3,1)	7 (2,9)	5 (2,1)
Другие грамотрицательные	8 (0,8)7	0	5 (2,2)	2 (0,8)	1 (0,4)

Примечание. БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра, CPE — carbapenemases producing *Enterobacterales*, R — резистентные, *$p < 0,05$.
1 — другие *Enterococcus* spp. *n* = 2 (*Enterococcus hirae n* = 1; *Enterococcus raffinosus n* = 1).
2 — другие дрожжеподобные грибы *n* = 3 (*Saprochaete clavata n* = 2; *Magnusiomyces capitatus n* = 1).
3 — Анаэробные бактерии *n* = 15 (*Bacteroides* spp. *n* = 4; *Fusobacterium* spp. *n* = 5; *Clostridium perfringens n* = 2; *Clostridium ramosum n* = 1; *Clostridium septicum n* = 1; *Clostridium tertium n* = 1; *Leptotrichia goodfellowii n* = 1).
4 — Другие *Enterobacterales n* = 35 (*Klebsiella oxytoca n* = 9; *Salmonella* spp. *n* = 6; *Serratia marcescens n* = 6; *Achromobacter* spp. *n* = 3; *Klebsiella variicola n* = 3; *Klebsiella aerogenes n* = 2; *Morganella morganii n* = 2; *Citrobacter freundii n* = 1; *Cronobacter sakazakii n* = 1; *Raoultella ornithinolytica n* = 1; *Yersinia enterocolitica n* = 1).
5 — Другие грамположительные бактерии *n* = 26 (*Streptococcus* spp. *n* = 8; *Listeria monocytogenes n* = 7; *Corynebacterium* spp. *n* = 4; *Bacillus cereus n* = 3; *Rothia mucilaginosa n* = 2; *Micrococcus luteus n* = 1; *Brevibacterium sanguinis n* = 1).
6 — Другие неферментирующие бактерии *n* = 22 (*Moraxella spp. n* = 6; *Acinetobacter spp. n* = 6; *Pseudomonas putida n* = 3; *Pseudomonas stutzeri n* = 2; Ralstonia pickettii *n* = 2; *Burkholderia cepacia n* = 1; *Chryseobacterium indologenes n* = 1; *Ochrobactrum anthropi n* = 1).
7 — Другие грамотрицательные бактерии *n* = 8 (*Aeromonas* spp. *n* = 4; *Campylobacter jejuni n* = 2; *Haemophilus influenzae n* = 1; *Neisseria meningitidis n* = 1).

Штыркова С.В.[1], Яцык Г.А.[1], Фидарова З.Т.[1,2], Сабиров К.Р.[1], Волков Н.В.[1], Тихонова А.И.[1], Данишян К.И.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРАРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

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

Введение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза — метод диагностики, необходимый для определения объема поражения при сложных формах инфекции мягких тканей параректальной области (ИМТПО) у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК), включающих мультифокальное поражение, пельвиоректальные абсцессы, перфорации стенки кишки, поражение соседних органов малого таза.

Цель работы. Совершенствование диагностики инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективном исследовании (2021–2022 гг.) было изучено 83 эпизода ИМТПО у 71 пациента с ОЗСК (у 32 мужчин и 39 женщин). Медиана возраста больных оставила 37 лет (от 19 до 69 лет). Наибольшее количество пациентов в исследовании было с острыми лейкозами (острый миелоидный лейкоз — 39,44%, острый лимфобластный лейкоз — 16,9%) и неходжкинскими лимфомами (28,17%).

Результаты и обсуждение. С целью верификации диагноза МРТ была выполнена в 28 (33,73%) из 83 эпизодов ИМТПО. После выполнения МРТ диагноз был изменен в 13 (15,66%) эпизодов ИМТПО. При обследовании пациентов с нейтропенией и клинически определявшимися параректальными инфильтратами в 6 случаях выявлены свищи, в двух случаях — в сочетании с абсцессами. У 7 пациентов диагностированы сложные формы ИМТПО: супралеваторные абсцессы — у 5, сочетание нескольких абсцессов с различной локализацией — у одного, поражение смежных тазовых органов — у одного.

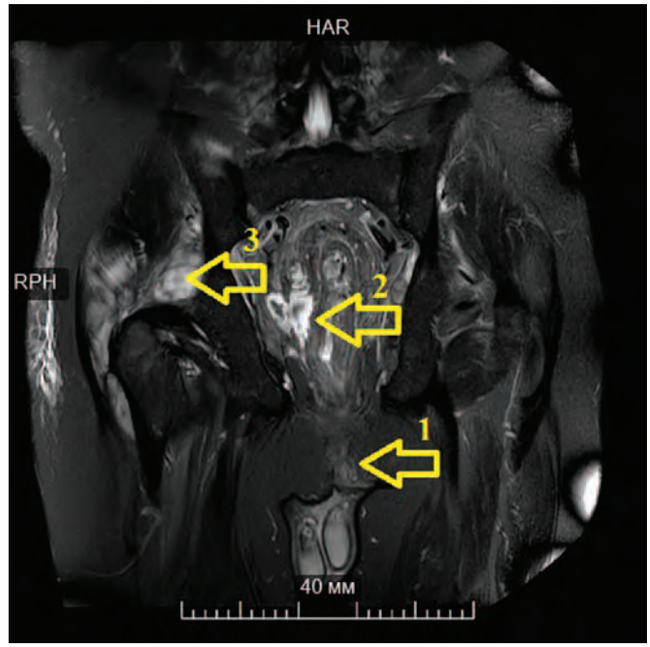


Рис. Множественные абсцессы малого таза: подкожный инфильтрат слева (1), пельвиоректальный абсцесс справа (2), абсцесс в правой малой ягодичной мышце; гнойный трохантерит справа (3)

Клиническое наблюдение. Пациент М., 65 лет. Диагноз: В-клеточный острый лимфобластный лейкоз. После проведения курса консолидации на фоне снижения количества лейкоцитов до $0{,}63\times10^9$/л у пациента развились эрозивно-язвенный мукозит, сепсис, септический шок. В рамках поиска очага инфекции пациент был осмотрен колопроктологом: выявлен подкожный инфильтративный парапроктит слева. По данным МРТ наряду с подкожным инфильтратом были обнаружены: пельвиоректальный абсцесс справа, воспалительная инфильтрация параректальной клетчатки; абсцесс в правой малой ягодичной мышце; гнойный трохантерит справа; воспалительная инфильтрация периартикулярных мягких тканей, мышц и клетчатки латеральной, частично медиальной группы правого бедра и ягодичной области справа (рис.). Учитывая выявленный по данным МРТ пельвиоректальные абсцессы, выполнено оперативное вмешательство в объеме вскрытия и дренирования параректальной абсцессов и формирования двуствольной сигмостомы. В периоперационном периоде проводилась комбинированная антибактериальная терапия с учетом чувствительности возбудителей. Достигнут регресс очагов инфекции, очищение и репарация ран. Продолжена противоопухолевая терапия, достигнута ремиссия В-клеточного острого лимфобластного лейкоза. Через 6 месяцев выполнена реконструктивная операция — ликвидация сигмостомы.

Заключение. У пациентов с ОЗСК и нейтропенией возможно наличие одновременно нескольких локусов инфекционного процесса, в том числе параректальных абсцессов. Оценить объем инфекционного поражения в такой ситуации возможно только визуализируя всю полость малого таза, что доступно при МРТ исследовании.

Штыркова С.В., Сабиров К.Р., Соболева О.А., Тихонова А.И., Данишян К.И.

ЛИГАТУРНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Свищи прямой кишки (СПК) являются самостоятельный источником инфекции, а также причиной повторного формирования параректальных абсцессов. Частота рецидивов парапроктита при сохраняющемся СПК составляет 20–80%. Осложнениями оперативного лечения (иссечения СПК) у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК) являются боли, вторичное инфицирование послеоперационной раны, длительные сроки репарации, риск анальной недостаточности.

Цель работы. Изучить результаты лечения свищей прямой кишки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови с использованием дренирующей лигатуры.

Материалы и методы. В проспективное исследовании (2023–2025 гг.) было включено 11 пациентов со СПК и ОЗСК (6 мужчин и 5 женщин). Медиана возраста больных оставила 47 лет (от 33 до 67 лет). Острый миелоидный лейкоз диагностирован у 4 (36,4%) пациентов, неходжкинская лимфома — у 4 (36,4%), хронический лимфобластный лейкоз — у 2, множественная миелома — у одного. Диагноз транссфинктерного СПК установлен 7 пациентам; экстрасфинктерного СПК — 2; множественных СПК — 2. Лечение СПК проводили в два этапа. На первом этапе выполняли дренирование свищевого хода латексной лигатурой. Второй этап — радикальную операцию — выполняли после завершения противоопухолевого лечения. Для оценки функции запирательного аппарата использовали шкалу оценки анальной континенции Wexner S.

Результаты и обсуждение. Регресс воспаления после дренирования свищевого хода достигнут у всех пациентов, в том числе у 4 пациентов в период нейтропении. Противоопухолевое лечение продолжено 6 (54,5%) пациентам, из них трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток выполнена двоим. Рецидив в виде появления свища в другой локализацией был у одного больного. Радикальные операции иссечение свища выполнено в 8 (72,7%) случаях, проктопластика — в 3. Ликвидация свища достигнута у 9 (81,8%). Об ухудшении функции анального сфинктера (увеличение показателя на 7 баллов по шкале Wexner S) сообщила одна пациентка (9,1%).

Заключение. При диагностике свища прямой кишки у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови в период проведения противоопухолевого лечения целесообразна установка дренирующей лигатуры, что позволит минимизировать сроки реабилитации и возможные осложнения.

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

СОЧЕТАНИЕ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА. ХОДЖКИНОПОДОБНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ИЛИ ПЛАСТИЧНОСТЬ В-КЛЕТКИ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Таблица. Клинические характеристики при диагностике композитной лимфомы из клеток маргинальной зоны (МЗЛ) классической лимфомы Ходжкина (кЛХ)

Характеристика больных	Количественная характеристика
Медиана возраста на момент появления морфологического субстрата второй нозологии, лет (диапазон)	62 года (46–82 года)
Мужчины : женщины (процентное соотношение)	23%: 77%
Тип МЗЛ в дебюте заболевания, *n* (%)	
Экстранодальная МЗЛ	3 (23%)
Селезеночная МЗЛ	7 (54%)
Нодальная МЗЛ	3 (23%)
По времени возникновения (МЗЛ и кЛХ), *n* (%)	
синхронно	8 (62%)
метахронно	5 (38%)
Интервал времени при метахронном развитии кЛХ после МЗЛ, медиана (годы)	2–10 лет (4 года)
Локализация при синхронном возникновении МЗЛ и кЛХ (*n* = 8)	
В одной анатомической локализации (конкордантно)	4/8 (50%)
В разных анатомических локализациях (дискордантно)	4/8 (50%)
Позитивная экспрессия CD20 клетками Ходжкина	67% (от гетерогенной до интенсивной)
Позитивная экспрессия EBV (LMP1) клетками Ходжкина	33%

Введение. Одной из основополагающих концепций возникновения синхронных композитных/дискордантных и метахронных лимфом является концепция Kuppers R. с соавторами (Lancet Oncol. 2014), которые выявили в большинстве случаев сочетание классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) и В-клеточной неходжкинской лимфомы общие соматические мутации генов *IGHV*. Характер мутаций, наблюдаемый в этих случаях, позволяет предположить, что обе лимфомы имеют общее происхождение — мутировавшую В-клетку зародышевого центра, из которой затем независимо развились две лимфомы, с последующей дивергентной дифференцировкой, при которой решающие этапы в патогенезе этих лимфом происходили в микроокружении зародышевого центра фолликула. В литературе описано всего около 30 случаев сочетания лимфомы из клеток маргинальной зоны (МЗЛ) и кЛХ.

Цель работы. Проанализировать патоморфологические и клинические особенности сочетания кЛХ и МЗЛ.

Материалы и методы. В группу исследования включено 13 больных с синхронным или метахронным сочетанием кЛХ и МЗЛ с патоморфологической верификацией в ПАО «НМИЦ гематологии» за период 2011–2024 гг. (возрастной диапазон на момент диагностики композитной лимфомы 46–82 года; медиана 62 года; мужчины/женщины 3/10).

Результаты и обсуждение. Синхронное возникновение двух лимфом наблюдалось у 8 больных (62%), метахронное — у 5 (38%). В 12/13 случаев кЛХ возникала синхронно или метахронно после диагностики МЗЛ, интервал времени возникновении кЛХ после МЗЛ 2–10 лет (медиана 4 года). Основой диагностики были различные локализации поражения: селезенка, лимфатический узел, трепанобиоптат костного мозга, экстранодальные случаи (по одному случаю в миндалине, щитовидной железе и почке). При синхронном возникновении кЛХ и МЗЛ конкордантная и дискордантная локализации наблюдались в 50% случаев. При исследовании нескольких локусов поражения в костном мозге преобладал субстрат МЗЛ (6/8 исследованных трепанобиоптатов костного мозга), однако ни в одном случае не было отмечено сочетание двух нозологий. В 5 из 13 случаев была исследована В-клеточная клональность, во всех случаях она была выявлена, но сопоставить клональные пики удалось только у одного пациента и в трех локализациях они были идентичны (костный мозг, селезенка, лимфоузел). При патоморфологическом исследовании отмечена позитивная экспрессия CD20 клетками Ходжкина в 67% случаев (от гетерогенной до интенсивной), EBV — в 33% случаев (табл.). Нами были выделены иммуногистохимические паттерны сочетания МЗЛ и кЛХ: 1) смешанный: среди преобладающего субстрата МЗЛ крупные опухолевые клетки разрозненно расположены интрафолликулярно и парафолликулярно (преимущественно в ткани селезенки), 2) независимый: четко различимые два паттерна кЛХ и МЗЛ с расположением клеток Ходжкина среди выраженного реактивного микроокружения.

Заключение. Синхронное развитие кЛХ или метахронное после диагностики МЗЛ, наиболее вероятно, не является «ходжкиноподобной трансформацией» МЗЛ, а свидетельствует в пользу концепции пластичности, в рамках которой предполагается единая клетка-предшественница с признаками дивергентной дифференцировки с морфологическими паттернами двух нозологий.

Шутов С.А., Данишян К.И.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ ИНТЕГРАТИВНОЙ И ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Одной из ключевых национальных задач является рост ожидаемой продолжительности жизни, в том числе при врожденных заболеваниях, определенной Указом Президента РФ от 07.05.2024 г. № 309 и обозначенной в Поручении Президента РФ № Пр-755 от 18.04.2024 г. На достижение этих целей направлены национальные проекты «Продолжительная и активная жизнь» и «Новые технологии сбережения здоровья». Одним из вариантов решения является использование принципов современного направления — интегративной и превентивной медицины, включающих персонализированный подход к каждому пациенту на основе его соматического статуса, генетических маркеров и образа жизни. Вариабельность фенотипических проявлений при гемофилии и различные схемы фоновой заместительной гемостатической терапии требуют индивидуального подхода на протяжении периоперационного периода для снижения риска геморрагических и тромботических осложнений. Одним из вариантов профилактики кровотечений у больных тяжелой формой гемофилией А является нефакторная терапия миметиком FVIII эмицизумабом.

Цель работы. Улучшение качества оказания хирургической помощи больным гемофилией путем снижения рисков геморрагических и тромботических событий.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, основанное на анализе 22 прооперированных пациентов с тяжелой формой гемофилии А, получающих эмицизумаб 3 мг/кг каждые 2 недели, медиана возраста составила 39 лет. Операций с высоким риском возникновения неконтролируемого послеоперационного кровотечения (ВРНПК) было 13: операция Бриккера, холецистэктомия, герниопластика, трансуретральная резекция мочевого пузыря, циркумцизия. Операций с низким риском неконтролируемого послеоперационного кровотечения (НРНПК) было 9: удаление полипов кишки, вскрытие абсцесса, экстракция зубов, установка центрального венозного катетера. Гемостатическая терапия (концентрат FVIII) в периоперационном периоде была модифицирована индивидуально, исходя из соматического статуса, возрастных изменений, получаемой терапии и результатов тромбоэластографии.

Результаты и обсуждение. Пациентам с НРНПК дополнительная факторная терапия в периоперационном периоде не применялась. Пациентам с ВРНПК в 1,5–2 раза меньше потребовалось вводимого FVIII по сравнению со стандартным протоколом, поскольку факторная терапия проводилась в индивидуальном редуцированном режиме — была определена персональная доза препарата, интервалы между введениями и общая продолжительность терапии. Осложнения тромботического и геморрагического характера зафиксированы не были. Продолжительность госпитализации была меньше на 3–5 суток по сравнению со стандартным протоколом хирургического лечения больных гемофилией.

Заключение. Применение принципов интегративной и превентивной медицины в периоперационном периоде у больных тяжелой формой гемофилии А позволяет свести к минимуму риски тромботических и геморрагических событий как при выполнении операций с НРНПК, так и при выполнении операций с ВРНПК, уменьшить количество затраченного препарата FVIII и снизить стоимость лечения, уменьшить продолжительность нахождения в стационаре и длительность нетрудоспособности.

Шутов С.А.[1], Чуралев П.В.[2]

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕОРГАННОЙ ЗАБРЮШИННОЙ ОПУХОЛИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Специфичность диагностической и лечебной тактики при неорганных забрюшинных опухолях (НЗО) объясняется редкостью данной патологии (до 1,0% всех новообразований).

Цель работы. Представить случай спасения жизни путем последовательного выполнения экстренного и планового хирургических вмешательств.

Материалы и методы. Пациент К., 34 лет, поступил в лечебное учреждение через 3 часа после получения травмы — огнестрельное осколочное слепое проникающее ранение брюшной полости со сквозным повреждением желудка. В экстренном порядке было выполнено хирургическое вмешательство — лапаротомия, ушивание дефектов желудка. При ревизии брюшной полости обнаружена поврежденная инородным телом — металлическим осколком — НЗО, размером 170×114×77 мм, оттесняющее головку поджелудочной железы, 12-перстную кишку и желчный пузырь кпереди, распространяющееся каудально с компрессией нижней полой вены, переднего сегмента правой почки. После удаления инородного тела была выполнена биопсия НЗО. Результат морфологического исследования: шваннома, тип Антони В (Ki 67 5%). В плановом порядке после восстановления соматического статуса было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме удаление шванномы забрюшинного пространства. Послеоперационный период протекал без осложнений. После заживления раны и реабилитации пациент вернулся к исполнению основной трудовой деятельности.

Результаты и обсуждение. Ретроперитонеальные шванномы — редкие опухоли, которые составляют приблизительно от 1 до 5% всех ретроперитонеальных новообразований. Забрюшинная локализация шванном встречается всего в 0,75–2,6% случаев, чаще

они локализуются в конечностях, голове и шее. Из-за анатомических особенностей забрюшинного пространств шваннома, развивающаяся в данной области, часто обнаруживается на поздних стадиях и может достигать больших размеров до манифестации клинической симптоматики. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в настоящее время в области инструментальных исследований неорганных забрюшинных опухолей, диагностика и дифференциальная диагностика остаются сложной проблемой. Низкая частота встречаемости забрюшинных шванном затрудняет выработку единых подходов диагностики и хирургического лечения этой группы больных. На предоперационном этапе определение злокачественного потенциала опухоли представляет определенные сложности. Проведение иммуногистохимического исследования позволяет точно дифференцировать ее гистогенез и определить степень злокачественности. Радикальное хирургическое вмешательство является единственным методом лечения, позволяющим добиться оптимальных отдаленных результатов.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение показывает возможность выполнения в сложных лечебно-диагностических условиях в полном объеме необходимую хирургическую помощь при соблюдении преемственности и правильной этапной последовательности, что приводит к убедительно хорошим результатам.

Шухов О.А.[1], Челышева Е.Ю.[1], Величко А.Н.[1], Гурьянова М.А.[1], Немченко И.С.[1], Быкова А.В.[1], Кузьмина Е.А.[1], Гаврилова Л.В.[2], Судариков А.Б.[1], Степанова Е.А.[1], Кохно А.В.[1], Туркина А.Г.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «READIT» ПО РЕДУКЦИИ ДОЗ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ И ОТМЕНЕ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ СО СТАБИЛЬНЫМ ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4»

Введение. В ряде исследований подтверждена возможность снижения дозы ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) перед переходом к наблюдению в режиме ремиссии без терапии (РБЛ) больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) с глубоким молекулярным ответом (ГМО). Однако тактика ведения пациентов с утратой ГМО на фоне сниженных доз ИТК ранее не оценивалась.

Цель работы. Представить результаты поэтапного снижения доз ИТК у больных ХМЛ с ГМО, оценить восстановление ГМО при молекулярном рецидиве и возможность поддержания ГМО у пациентов, получающих ИТК в сниженной дозе и не включенных в фазу прекращения терапии в исследовании READIT (NCT 04578847).

Материалы и методы. Критерии включения: хроническая фаза ХМЛ, терапия ИТК > 3 лет, ГМО (BCR::ABL1 ≤0,01%) > 1 года. Две фазы исследования: 1) двухэтапное снижение дозы ИТК (минимум 6 мес. на каждом этапе); 2) наблюдение в ремиссии без терапии (РБЛ) у больных с ГМО > 2 лет и MO4.5 (BCR::ABL1 ≤0,0032%) на момент отмены ИТК. При потере большого молекулярного ответа (БМО) в первой фазе дозу ИТК повышали до прежнего уровня, в фазе РБЛ возобновляли терапию в сниженной дозе 2го этапа, которая применялась перед отменой ИТК

Результаты и обсуждение. Из 103 включенных в исследование пациентов 78 (76%) перешли в фазу РБЛ; 33 (42%) сохраняли БМО без терапии. Выживаемость без возобновления терапии через 24/36/48 мес. составила 47%/43%/40%. Возобновили терапию 45 (58%) пациентов: из-за потери БМО (n = 41), по иным причинам (n = 4). Среди 39 пациентов с потерей БМО у 38 (97%) восстановились БМО и ГМО; вероятность восстановления БМО через 3/6/7,5 мес.: 58%/84%/100%; вероятность восстановления MO4.5 через 3/6/12 мес.: 26%/58%/79%, через 28 мес. — 100%. У 13 (33%) больных дозу ИТК повысили до уровня 1-го этапа: из за невозможности достичь БМО — n = 9; из за невозможности достичь MO4 — n = 4; у 2 пациентов дозу повысили до стандартной: из за отсутствия БМО — n = 1; по решению пациента — n = 1; смена ИТК из за невозможности достичь MO4 — n = 1. Ме времени до повышения дозы/смены ИТК — 3,7 мес. (2,8–36,4). Впоследствии утрата MO4 отмечалась у 6 из 38 больных (включая потерю БМО — n = 3); у 4 пациентов MO4 был восстановлен: без повышения дозы ИТК — n = 3; с повышением дозы — n = 1; 1 пациент выбыл из-под наблюдения. У 6 (19%) из 32 больных с пациентов, сохранявших MO4,5, было повторное снижение дозы/прекращение терапии (вне рамок исследования).

Заключение. Стратегия поэтапного снижения дозы ИТК с последующим наблюдением в РБЛ и повышением дозы при потере БМО безопасна и эффективна. У 33% пациентов БМО и ГМО не восстановились на сниженной дозе 2-го этапа, однако 87% не потребовали полной дозы ИТК. Тактика ведения ИТК в сниженных дозах у пациентов, не вошедших в РБЛ из-за утраты ГМО, требует дальнейшего изучения.

Шухов О.А.[1], Лазарева О.В.[1], Малолеткина Е.С.[1], Паровичникова Е.Н.[1,2]

ВОПРОСЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК) В СУБЪЕКТАХ РФ

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

Введение. Лекарственная терапия пациентов с ЗСК — основной метод лечения, доступность которого во многом определяет продолжительность жизни у пациентов с ЗСК. В РФ функционирует многоканальная система финансирования для пациентов с ЗСК, обеспечивая доступность терапии на разных этапах оказания медицинской помощи (фонд ОМС, федеральный и региональный бюджеты).

Цель работы. Анализ доступности лекарственной терапии пациентам с ЗСК в субъектах РФ в динамике за 2023–2024 гг.

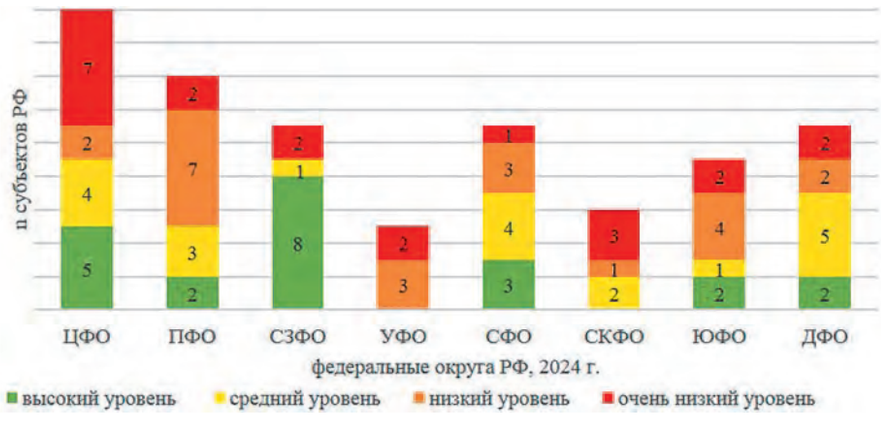


Рис. Уровень затрат на лекарственное обеспечение, руб. на душу населения

Материалы и методы. В рамках работы по осуществлению функции национального медицинского исследовательского центра, ежегодно проводится анализ государственных закупок основных перечней лекарственных препаратов (ЛП) для терапии ЗСК, осуществляемых за счет средств медицинских организаций и бюджетов субъектов РФ. В анализ включена высокозатратная терапия таргетными препаратами и препаратами из группы моноклональных антител по перечню, представленному в клинических рекомендациях. Рассчитан относительный показатель затрат (ПЗ) на закупки ЛП в расчете в руб. на душу населения. В исследование включены 85 субъектов РФ без новых территорий ввиду отсутствия первичных данных.

Результаты и обсуждение. Отмечается положительная динамика прироста ПЗ в среднем по РФ на 29% (с 322 до 453 млн руб. на 100 тыс. взрослого

населения) в 2024 г. по сравнению с 2023 г. Положительный прирост расходов на душу населения отмечен в 67 регионах (Me 38% (1–80%)); в пятерку рейтинга вошли (в порядке убывания) Республика Коми, Сахалинская обл., Ямало-Ненецкий АО, г.ф.з. Санкт-Петербург и Москва. Отрицательная динамика ПЗ отмечена в 17 регионах (Me 16% (от –417% до –2%); в пятерку рейтинга регионов с наименьшим ПЗ вошли (в порядке возрастания) Еврейская АО, Чувашская Республика, Республика Калмыкия, Орловская обл. и Республика Марий Эл. Лидерами по ПЗ в 2024 г. отмечены 22 субъекта РФ — 8 регионов СЗФО, 5 — ЦФО, 3 — СФО и по 2 в ПФО, ЮФО и ДФО. Регионы были ранжированы (рис.) также на группу со средним уровнем обеспечения ЛП — 330–436 руб. на душу населения (желтый), низким — 220–329 руб. на душу населения (оранжевый) и очень низким ПЗ (красный) — менее 220 руб. на душу населения. Обращает на себя внимание низкое и крайне низкое обеспечение ЛП субъектов УФО.

Заключение. В целом, несмотря на сложности лекарственного обеспечения, отмечается положительная динамика финансирования лекарственного обеспечения. Однако вызывает обеспокоенность неравномерное обеспечение ЛП пациентов с ЗСК среди субъектов и федеральных округов РФ, что требует принятия дополнительных мер для сбалансирования бюджетов.

Шухов О.А.[1], Лазарева О.В.[1], Малолеткина Е.С.[1], Сороковиков И.В.[2], Ковалева С.А.[2], Матренин К.И.[2], Шангинова А.А.[2], Омельяновский В.В.[2], Паровичникова Е.Н.[1,3]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (ВТИ) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; [3]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Современное развитие гематологической помощи характеризуется активным внедрением принципов персонализированной медицины. Применение ВТИ: молекулярно-генетических (МГИ), цитогенетических (ЦГИ) и иммуногистохимических (ИГХ) исследований позволило перейти от универсальных терапевтических подходов к индивидуализированным стратегиям, основанным на биологических особенностях гемопоэза и конкретного патологического клона опухолевых клеток. Реализация ВТИ в субъектах РФ, с одной стороны, заложена законодательством об ОМС, а с другой — ограничена рядом факторов: орфанным статусом, малым числом специалистов, отсутствием регистрационных удостоверений на большинство реактивов для ВТИ, номенклатурой медуслуг и другими

Цель работы. Определить потребность для каждого из ВТИ для ЗСК.

Материалы и методы. Определение потребности в ВТИ осуществляли для 23 ЗСК опухолевого и неопухолевого генеза на основании проектов стандартов медицинской помощи (МП) и в соответствии с клиническими рекомендациями, где использовали усредненные значения частоты и кратности применения по каждому методу с учетом всей популяции пациентов по каждому заболеванию

Результаты и обсуждение. В результате проведенных расчетов получили потребность в ВТИ по группам и стоимость каждого ВТИ (рис. А и Б) с учетом экспертной оценки приоритетов методов ВТИ для каждой нозологии. В разрезе отдельных заболеваний с учетом всех этапов и моделей пациентов (этапы диагностики, лечения и диспансерного наблюдения) потребность составила 829 005 ед. на общую сумму 7,2 млрд рублей, что подчеркивает масштаб ресурсного обеспечения, необходимого для современной гематологической службы. Наибольшая потребность в ВТИ отмечается при следующих нозологиях (в порядке убывания единиц и финансовой нагрузки): множественная миелома, Ph-негативные ХМПЗ, острый миелоидный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, миелодиспластический синдром.

Заключение. Современная гематология опирается на комплекс ВТИ, при этом для каждой нозологической группы характерны определенные ключевые исследования. Наибольшие объемы исследований приходятся на опухолевые ЗСК, где МГИ, ИГХ и ЦГИ являются ключевыми инструментами, определяющими тактику лечения и прогноз лечения пациента. Сформированная потребность адекватно отражает требования клинических рекомендаций и необходимость обеспечения пациентов полноценной и своевременной диагностикой ЗСК.

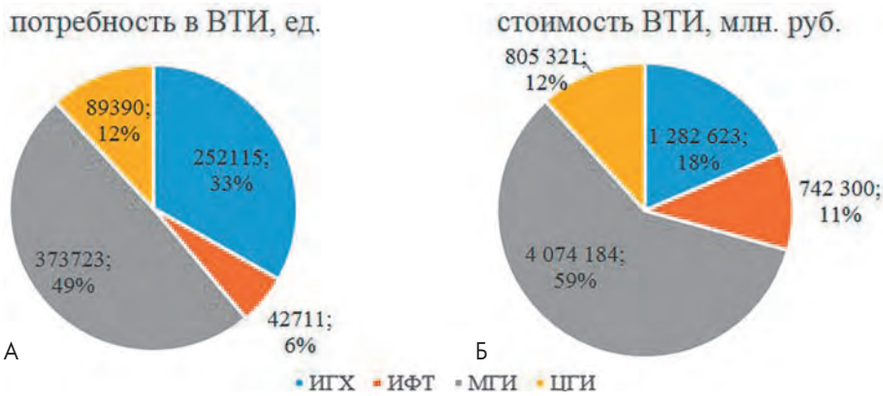


Рис. Расчетная потребность в высокотехнологичных диагностических исследованиях (единицы) и расчетная стоимость высокотехнологичных диагностических исследований (млн руб.)

Щекина А.Е., Галстян Г.М.

ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ (ВВ-ЭКМО) ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОДН), ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ВВ-ЭКМО в качестве «мостиковой терапии» стала частью стратегии лечения больных с ОДН различной этиологии. Пациенты, которым была выполнена ТГСК, подвержены развитию инфекционных и неинфекционных поражений легких. Применение ВВ-ЭКМО у таких пациентов остается спорным.

Цель работы. Анализ результатов ВВ-ЭКМО у пациентов, перенесших ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты, перенесшие ТГСК, которым была проведена ВВ-ЭКМО в 2020–2025 гг. Учитывали демографические показатели, характер гематологического заболевания, проведенное лечение, статус на начало ВВ-ЭКМО, показания, длительность, осложнения ВВ-ЭКМО, результаты. Использованы методы описательной статистики, данные представлены в виде медианы. Для оценки общей выживаемости (ОВ) использован метод Каплана — Мейера, для сравнения кривых — лог-ранк тест.

Результаты и обсуждение. ВВ-ЭКМО проведена 5 больным пневмониями, у 1 пациента помимо гипоксемии показанием для ЭКМО был бронхоплевральный свищ, возникший в результате деструктивной пневмонии (табл.). Медиана PaO_2/FiO_2 была 85 к моменту инициации ЭКМО, медиана количества лейкоцитов $3{,}8\times10^9$/л, только 1 пациент был в миелотоксическом агранулоцитозе после ТГСК. Медиана времени от ТГСК до начала ЭКМО составила 93 дня. На момент начала ЭКМО пациенты, которые были отлучены от ЭКМО, имели большее количество тромбоцитов, чем умершие во время ЭКМО (55×10^9/л против 34×10^9/л). У умерших во время ЭКМО возникли фатальные геморрагические осложнения (внутримозговое

кровоизлияние, легочное кровотечение). У 67% пациентов, которым ЭКМО была прекращена, были механические осложнения (дислокация канюли, гемолиз). Медиана продолжительности ЭКМО 15 сут. ЭКМО прекращали при клиническом улучшении у 2 пациентов. У 3-го пациента произошел тромбоз контура, что сделало продолжение ВВ-ЭКМО невозможным и привело к летальному исходу от прогрессии ОДН спустя 2 суток. ОВ за 28 дней составила 20%. ОВ пациентов, отлученных от ЭКМО, 35% (рис.). Один пациент, у которого лечение пневмонии было успешным, умер спустя 10 дней от острой правожелудочковой недостаточности. Один пациент был выписан из ОРИТ с улучшением, умер через 9 мес. от прогрессии гематологического заболевания.

Заключение. Проведение ЭКМО при лечении ОДН у больных, перенесших ТГСК, может быть рассмотрено при курабельном гематологическом статусе, обратимой причине поражения легких, контролируемом гемостазе.

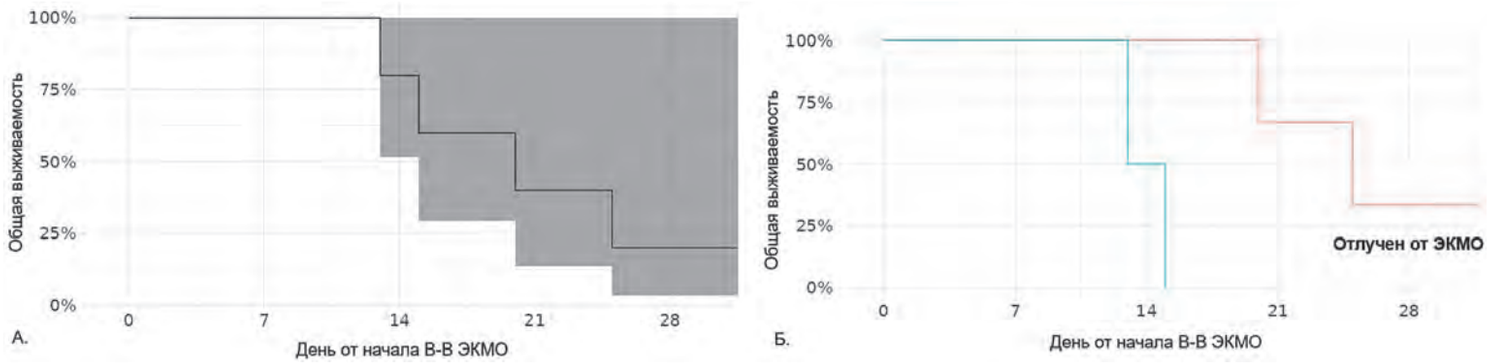


Рис. А. 28-дневная общая выживаемость пациентов, перенесших ТГСК, от момента инициации ВВ-ЭКМО. Б. Сравнение 28-дневной общей выживаемости пациентов, перенесших ТГСК, которые были отлучены от ВВ-ЭКМО (красный) и которых не удалось отлучить от ВВ-ЭКМО

Таблица. Характеристика пациентов, перенесших ТГСК, которым потребовалось проведение ВВ-ЭКМО

Характеристика	Отлучен от ЭКМО	Не отлучен от ЭКМО	Всего
	n = 3 (60%)	*n = 2 (40%)*	*n = 5 (100%)*
Возраст, годы, медиана (МКИ)	50 (47–56)	29 (28–31)	43 (32–50)
Диагноз, *n* (%)			
Неходжкинские лимфомы	3 (100)	0 (0)	3 (60)
ОМЛ	0 (0)	1 (50)	1 (20)
МДС	0 (0)	11 (50)	1 (20)
Вид ТГСК, *n* (%)			
Гаплоидентичная	1 (33)	2 (100)	3 (60)
От неродственного частично совместимого донора	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Аутологичная	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Количество ТГСК, *n* (%)			
Одна	3 (100)	1 (50)	4 (80)
Две	0 (0)	1 (50)	1 (20)
Гематологический статус, *n* (%)			
Полная ремиссия	2 (67)	2 (100)	4 (80)
Частичная ремиссия	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Срок от ТГСК до ЭКМО, дни, медиана (МКИ)	189 (123–1934)	59 (42–76)	93 (56–189)
Причина ОДН, *n* (%)			
Пневмония	3 (100)	1 (50)	4 (80)
Пневмония. Бронхо-плевральный свищ	0 (0)	1 (50)	1 (20)

Характеристика	Отлучен от ЭКМО	Не отлучен от ЭКМО	Всего
	n = 3 (60%)	*n = 2 (40%)*	*n = 5 (100%)*
Возбудитель, *n* (%)			
Выявлен	2 (67)	2 (100)	4 (80)
Не выявлен	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Показания для ВВ-ЭКМО, *n* (%)			
Гипоксемия	3 (100)	1 (50)	4 (80)
Гиперкапния	0 (0)	1 (50)	1 (20)
Соотношение pF, медиана (МКИ)	85 (76–101)	112 (97–127)	85 (82–117)
Тромбоциты перед ЭКМО, тыс./мкл, медиана (МКИ)	55 (45–91)	34 (28–39)	44 (34–55)
Лейкоциты перед ЭКМО, тыс./мкл, медиана (МКИ)	2,9 (1,6–3,7)	12,7 (8–17)	3,8 (2,9–4,4)
Продолжительность ЭКМО, дни, медиана (МКИ)	15 (12–17)	14 (14–15)	15 (13–15)
Осложнения ЭКМО, *n* (%)			
Геморрагические			
Внутримозговая гематома	0 (0)	1 (50)	1 (20)
Легочное кровотечение	0 (0)	1 (50)	1 (20)
Механические			
Гемолиз	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Дислокация канюль	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Нет	1 (33)	0 (0)	1 (20)
Медиана продолжительности жизни после ТГСК, дни (МКИ)	478 (280–2089)	73 (56–91)	108 (81–478)
Медиана продолжительности жизни после ЭКМО, дни (МКИ)	25 (23–157)	14 (14–15)	20 (15–25)

Щепина К.М.[1], Латышев В.Д.[1,2], Ковригина А.М.[1]

СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ГИСТИОЦИТАРНЫХ НЕОПЛАЗИЙ: БОЛЕЗНИ ЭРДХЕЙМА – ЧЕСТЕРА И ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Болезнь Эрдхейма — Честера (ECD) и гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH) согласно классификации ВОЗ (5-е издание, 2024 г.) относятся к группе гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий. В последние годы описаны случаи их сочетанного или последовательного развития у одного пациента. Общей молекулярной основой этих заболеваний является активация сигнального пути MAPK/ERK, что предполагает единые патогенетические механизмы.

Цель работы. Представить клинический случай сочетания двух гистиоцитарных неоплазий: ECD и LCH.

Материалы и методы. Проанализирован и представлен клинический случай пациентки с сочетанием двух гистиоцитарных неоплазий: ECD и LCH.

Результаты и обсуждение. Пациентка Р., 55 лет. В 2019 г. диагностирована полиэндокринопатия. С 10.2020 г. — атаксический синдром. По данным МРТ выявлена опухоль дна 3 желудочка и воронки гипофиза, инфильтративное новообразование барабанной части пирамиды левой височной кости. В 2021 г., выполнена биопсия височной кости, установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Впоследствии развилось специфическое поражение кожи и слизистых оболочек. С 04.2021 г. получила курсы химиотерапии винбластин + преднизолон. Далее — терапию метотрексатом. В 10.2024 г. по данным КТ выявлено новообразование средостения (при пересмотре снимков от 2021 г. — определялось ранее). По данным ПЭТ-КТ выявлены инфильтраты, окутывающие аорту, паранефральные инфильтраты по типу «волосатых почек», остеосклеротическое поражение костей. На основании выявленных изменений заподозрено сочетание двух гистиоцитарных процессов (LCH/ECD). В 03.2025 г. при пересмотре готовых гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) препаратов в ПАО НМИЦ гематологии: обломки костных балок с прилежащими фрагментами фиброзной ткани, с наличием двухкомпонентного

инфильтрата (Vim+, CD68+), представленного: массивным инфильтратом из гистиоцитов с обильной эозинофильной цитоплазмой, компактными гиперхромными ядрами, часть клеток которого экспрессируют S-100; наличием полей ксантомных клеток, муароподобных участков фиброза; и очаговым инфильтратом (CD1a+, S-100+) из среднего размера клеток с округло-овальными/бобовидными ядрами, умеренной цитоплазмой; определяется умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью многочисленных эозинофильных гранулоцитов. Langerin-позитивны клетки очагового инфильтрата, клетки массивного инфильтрата — негативны. Патолого-анатомическое заключение: морфологическая картина и данные ИГХ исследования характеризуют сочетание гистиоцитарных неоплазий, представленных небольшими фокусами LCH и массивным субстратом неланергансоклеточного гистиоцитоза (ECD). По результатами обследования принято решение рекомендовать терапию препаратом траметиниб в дозе 1 мг/сутки внутрь в течение 12 месяцев.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует сложности диагностики гистиоцитарных неоплазий и их сочетаний, подчеркивает необходимость комплексного подхода, включающего тщательный сбор анамнестических данных, сопоставление с инструментальными методами исследования, гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, проведение молекулярного исследования.

Щепина К.М., Шерстнев А.А., Ковригина А.М.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИСТИОЦИТАРНЫХ И ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПО ДАННЫМ ПАО ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ЗА 2024–2025 гг.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистиоцитарные и дендритноклеточные неоплазии — группа заболеваний, происходящих из клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы, к которой относятся моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Согласно классификации ВОЗ (5-е издание, 2024 г.), данная группа заболеваний охватывает следующие нозологии: плазмоцитоидные дендритноклеточные неоплазии, включающие в себя зрелоклеточную плазмоцитоидную дендритноклеточную пролиферацию, ассоциированную с миелоидной неоплазией, и бластную плазмоцитоидную дендритноклеточную неоплазию; лангерганссоклеточные неоплазии, включающие в себя гистиоцитоз из клеток Лангерганса и саркому из клеток Лангерганса; другие дендритноклеточные неоплазии, включающие в себя дендритноклеточную опухоль неопределенного типа и саркому из интердигитирующих дендритных клеток; гистиоцитарные неоплазии, включающие в себя ювенильную ксантогранулему, болезнь Эрдхейма — Честера, болезнь Розаи — Дорфмана, ALK-позитивный гистиоцитоз, гистиоцитарную саркому.

Цель работы. Охарактеризовать частоту диагностики гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий на биопсийном материале пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» и консультативном материале из других медицинских учреждений РФ разных локализаций за период 2024–2025 гг. (с учетом классификации ВОЗ, 5-е издание, 2024 г.).

Материалы и методы. На основе данных базы патолого-анатомического отделения (ПАО) ФГБУ «НМИЦ гематологии» проанализированы случаи диагностики гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий с использованием гистологического и расширенного иммуногистохимического исследований.

Результаты и обсуждение. В ПАО ФГБУ «НМИЦ гематологии» были присланы случаи 122 пациентов для исключения гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий, возрастной диапазон: 4–85 лет, медиана возраста: 48 лет, соотношение жен: муж — 55:67. Варианты гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий включали следующие нозологии: плазмоцитоидные дендритноклеточные неоплазии — у 7 пациентов; гистиоцитоз из клеток Лангерганса — у 25 пациентов; другие дендритноклеточные неоплазии — у 6 пациентов; болезнь Эрдхейма — Честера — у 13 пациентов; болезнь Розаи — Дорфмана — у 9 пациентов; гистиоцитарную саркому — у 3 пациентов. Также были выявлены случаи сочетания болезни Эрдхейма — Честера и гистиоцитоза из клеток Лангерганса — у 1 пациента; сочетание болезни Розаи — Дорфмана и хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ) — у 1 пациента. Также, у 39 пациентов заболевание из группы гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий не подтвердилось, у 18 пациентов было установлено в предположительной форме (рис.).

Заключение. Диагностика вариантов гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий требует углубленного морфологического и иммуногистохимического исследований гистиоцитарного инфильтрата, сопоставления с клинико-лабораторными, инструментальными данными и молекулярно-генетическими методами диагностики.

Рис. Частота диагностики нозологий в группе гистиоцитарных и дендритноклеточных неоплазий

Щербакова А.А., Накастоев И.М., Королева О.М., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Гапонова Т.В.

ЛЕЧЕНИЕ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ ПУТЕМ СПЕЦИФИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ АНТИТЕЛ АНТИ-АВ0 ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. АВО-несовместимая аллогенная трансплантация костного мозга может приводить к образованию изогемагглютининов, направленных против антигенов эритроцитов донора, экспрессируемых на предшественниках эритроцитов, что приводит к парциальной красноклеточной аплазии. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА) — синдром нормоцитарной, нормохромной анемии с тяжелой ретикулоцитопенией, выраженным снижением или отсутствием количества эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии.

В лечении ПККА используются: избирательная плазмосорбция, плазмообмен, ритуксимаб, бортезомиб, трансфузии донорских лимфоцитов, мезенхимальные стволовые клетки, элтромбопаг, даратумумаб, высокие дозы стероидов.

Цель работы. Демонстрация результатов эффективности применения избирательной плазмосорбции изогемагглютининов в лечении парциальной красноклеточной аплазии после аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. Проведено 113 процедур плазмосорбции у 9 пациентов после алло-ТГСК с диагнозами: ОМЛ (*n* = 5), МДС (*n* = 2), АА (*n* = 1), грибовидный микоз (*n* = 1). Выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора 5 пациентам, алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора выполнена 4 пациентам. У 6 пациентов в результате плазмосорбции были удалены а-изогемагглютинины, у 3 пациентов — в-изогемагглютинины. 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 объемов циркулирующей плазмы (ОЦП), за 120–240 минут, в среднем 150 минут. Процедура плазмосорбции проводилась с использованием колонки АВО для селективной плазмосорбции 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 составлял 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. У 100% пациентов (*n* = 9) в результате лечения перестали выявляться в периферической крови изогемагглютинины. У 66% пациентов (*n* = 6) после проведения процедуры был выявлен ретикулоцитоз и появились эритроциты донорского фенотипа, отмечалось постепенное повышение гемоглобина. У 34% пациентов (*n* = 3) с отсутствием эффекта была выявлена гипофункция трансплантата (*n* = 1), персистенция парвовируса В19 (*n* = 1), констатирован экстрамедуллярный рецидив ОМЛ (*n* = 1). Все 100% пациентов живы на +2 года после алло-ТГСК, признаков ПККА нет.

Заключение. Риск ПККА повышен у реципиентов с О группой крови, трансплантированных от доноров А группы или В группы крови. Данные показывают, что процедура плазмосорбции эффективна в лечение ПККА у пациентов, которым не удалось добиться положительного эффекта от нескольких предыдущих курсов лечения.

Щербакова О.В.[1], Новиков В.А.[1], Кохно А.В.[1,2], Аржанцев А.С.[1], Полеводова О.А.[1]

ВАЖНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОСМОТРА ВРАЧОМ-АНЕСТЕЗИОЛОГОМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Целью организации амбулаторного обследования пациентов перед хирургическими и ортопедическими операциями в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России послужила необходимость существенного улучшения качества подготовки пациентов к анестезиологическому обеспечению, снижения операционно-анестезиологического риска, планирования работы операционных, без отклонения от графика операций.

Цель работы. Разработать перечень обследований на догоспитальном этапе перед плановой госпитализацией для проведения оперативного вмешательства и оценить эффективность предоперационного осмотра и совместного обсуждения пациентов в поликлиническом отделении гематологической клиники.

Материалы и методы. За 1,5 года врачом-анестезиологом было осмотрено 920 больных на догоспитальном этапе. Использовался базовый чек-лист. Обсуждение пациентов проходило на консилиуме в поликлиническом отделении, с участием ведущих врачей-гематологов, врача-анестезиолога и врача-кардиолога.

Результаты и обсуждение. На основании опыта работы был составлен перечень обследований перед госпитализацией на оперативные вмешательства, который включает: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, мочевина, общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, калий, натрий, глюкоза, сывороточное железо), коагулограмму (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, МНО), общий анализ мочи, анализы крови на сифилис методом ИФА, ВИЧ инфекцию, гепатиты, ЭКГ, УЗГД вен нижних конечностей, рентген ОГК, спирометрию. По показаниям врачей смежных специальностей проводились дополнительные методы обследования. Благодаря осмотру врачом-анестезиологом на догоспитальном этапе были выявлены следующие нарушения, не установленные ранее: неконтролируемая артериальная гипертензия (*n* = 0,4%), тяжелые нарушения проводимости и ритма сердца (*n* = 0,6%), активный вирусный гепатит В (*n* = 0,1%), острый венозный тромбоз и тромбофлебит (*n* = 0,3%), гипотиреоз в стадии декомпенсации (*n* = 0,2%), обструкция дыхательных путей тяжелой степени тяжести (*n* = 0,1%), декомпенсация сахарного диабета (*n* = 0,2%), гиперхолестеринемия (*n* = 0,1%). Совместное обсуждение на консилиуме позволяло принять коллегиальное решение в отношении каждого пациента. После прохождения дополнительных обследований и назначенного лечения все пациенты были успешно прооперированы с минимальным операционно-анестезиологическим риском.

Заключение. Осмотр врачом-анестезиологом на амбулаторном этапе позволяет снизить операционно-анестезиологические риски, улучшить качество оказания медицинской помощи. Это осуществляется за счет мультидисциплинарного подхода и преемственности в работе врачей амбулаторного и стационарного звена ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Щецова О.О.[1], Королева Д.А.[1,2], Яцык Г.А.[1], Ковригина А.М.[1], Бидерман Б.В.[1], Судариков А.Б.[1], Звонков Е.Е.[1,2]

РЕЦИДИВ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Вовлечение ЦНС при лимфоме из клеток мантии (ЛКМ) — крайне редкое событие. Чаще наблюдается нейролейкемия (до 20%), в то время как частота поражения вещества головного мозга не превышает 1–2%. Прогностические факторы, ассоциированные с повышенным риском поражения ЦНС при ЛКМ, неизвестны. Тактика терапии в этой группе больных также не разработана. Медиана общей выживаемости не более 2 месяцев.

Цель работы. Представить собственный опыт лечения больного с изолированным рецидивом ЛКМ в веществе головного мозга.

Материалы и методы. Пациенту Б., 65 лет, в 2023 году был впервые установлен диагноз лейкемической ненодальной ЛКМ, с классическим вариантом морфологии, без делеции 17p13. После 6 курсов ХТ по программе R-BAC была достигнута МОБ- и ПЭТ-негативная ремиссия. Спустя 3 месяца у больного был констатирован ранний рецидив с трансформацией в бластоидный вариант с поражением VI ребра и доли левого легкого. Было проведено 4 курса ХТ по программе GemOx с акалабрутинибом и достигнута вторая полная ремиссия ЛКМ. Через 12 месяцев — развитие неврологической симптоматики:

нарушение сознания с эпизодами оглушения, снижение кратковременной памяти, дезориентация. Статус по шкале ECOG = 4 балла. Выявлено массивное опухолевое поражение лобных долей с обеих сторон (рис. 1). По тяжести состояния биопсию опухоли выполнить не удалось. Был заподозрен 2-й рецидив заболевания с изолированным поражением головного мозга, нейролейкемии выявлено не было.

Результаты и обсуждение. По витальным показаниям проводилась биологическая терапия венетоклаксом и леналидомидом с положительным частичным эффектом (рис. 2). После стабилизации состояния был проведен курс ХТ (этопозид, метотрексат в высоких дозах, обинутузумаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин) с продолжением таргетной терапии (венетоклакс, леналидомид и акалабрутиниб). Достигнута ПР заболевания (рис. 3). С целью консолидации была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования по программе тиотепа + бусульфан + кармустин. Осложнения после ауто-ТГСК: МТА, тромбоцитопения, анемия, мукозит, некротическая энтеропатия, инвазивный аспергиллез легких. Восстановление лейкоцитов +12 день. В настоящее время срок ПР +10 месяцев.

Заключение. Собственный опыт комбинированного применения химио- и таргетных препаратов с последующей консолидацией ауто-ТГСК в миелоаблативном режиме кондиционирования позволил достичь длительной стойкой ремиссии заболевания. Консолидирующая роль CAR-T-клеточной терапии и моноклональных биспецифических антител для этих больных не определена, возможно рассмотрение вопроса об их применении в последующей линии терапии или при появлении МОБ.

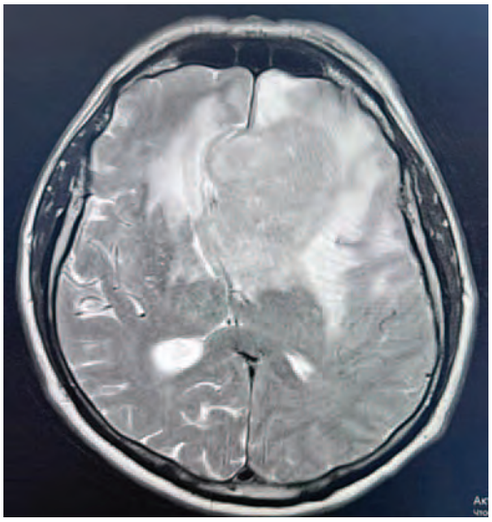


Рис. 1. Рецидив ЛКМ с поражением лобных долей головного мозга

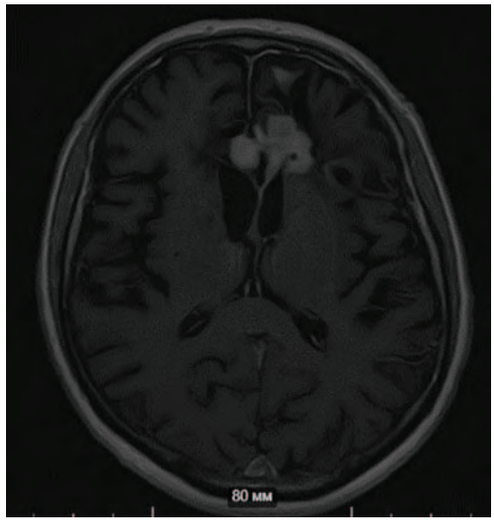


Рис. 2. Частичный регресс опухоли в лобных долях головного мозга на фоне таргетной терапии

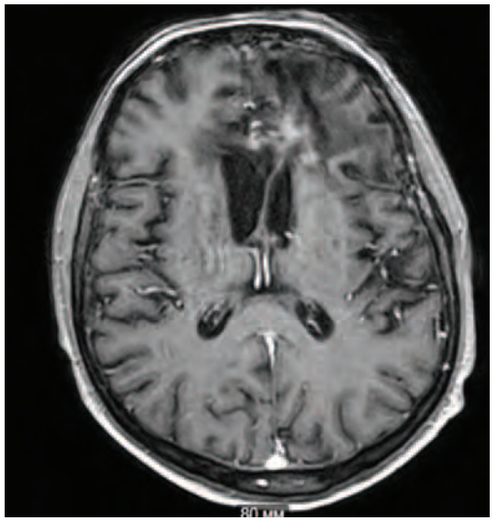


Рис. 3. Полный регресс опухоли в лобных долях головного мозга после окончания терапии

Юпатов Е.Ю.[1], Хусаинова Г.Н.[2], Филюшина А.В.[3]

ОНКОФЕРТИЛЬНОСТЬ

[1]КГМА — филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России; [2]ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала»; [3]ООО «Скандинавия»

Введение. На сегодня злокачественная патология встречается часто и преимущественно у женщин в фертильном возрасте. При этом наблюдается достаточно хорошая выживаемость после противоопухолевого лечения и, зачастую, снижение репродуктивной функции, так как для ввода онкопациента в ремиссию проводится не только хирургическое лечение, но и полихимиотерапия, радиолучевая терапия, что крайне негативно сказывается на репродуктивной функции. Онкофертильность — перспективное направление, нацеленное на сохранение репродуктивного здоровья онкологических пациентов.

Цель работы. Задача современной медицины — максимально сохранить репродуктивное здоровье до начала лечения онкологического заболевания и предупредить новый диагноз — бесплодие.

Материалы и методы. В зависимости от типа онкологии и выбора метода лечения выделяют: сохранение репродуктивной функции — трахелэктомия, транспозиция яичников и сохранение репродуктивного материала — криоконсервация ооцитов, эмбрионов, ткани яичника (КЯТ). А.А. Чернякова и соавт. проводили исследование у пациенток, перенесших трахелэктомию, ПХТ и радиолучевую терапию в разовой дозе 10 Гр во время операции с применением аГнРГ и отметили 100% выживаемость за 20 месяцев, не выявили достоверных различий в изменении менструальной функции до и после проведения органосохраняющего лечения. По-другому обстоит дело с транспозицией яичников. Согласно данным Oktay K. и соавт., перемещение яичников на 1,5–2 см выше гребня подвздошной кости снижает лучевую нагрузку на ткань яичника и способствует сохранению овариального резерва. Но ожидаемый успешный исход является спорным. КЯТ имеет благоприятный прогноз и используется в случае отсутствия выбора других методов лечения. ASRM и ESHRE рекомендуют рассматривать КЯТ как альтернативу криоконсервации ооцитов, эмбрионов. Основа сохранения репродуктивного материала — заморозка ооцитов. Криоконсервацию ооцитов проводят посредством контролируемой стимуляции суперовуляции при отсутствии противопоказаний и до начала ПХТ, так как химиопрепараты гонадотоксичны и негативно влияют на качество ооцитов. Franchi-Rezgui P и соавт. отмечают, что из 84 пациенток после 3-х курсов ПХТ с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой у 40,5% возникла преждевременная недостаточность яичников. И.В. Пылова и соавт. отмечают, что у женщин до 25 и от 26 до 40 лет после ПХТ аменорея обнаружена у 28 и 86% соответственно, а у женщин старше 40 лет — в 100% случаев. Гонадотоксичные препараты указаны в таблице. Если противопоказания к стимуляции есть и овариальный резерв сохранен, то возможно проведение IVM или натурального цикла. Однако натуральный цикл менее эффективен. Walker Z. и соавт. отмечают, что пациентки младше 37 лет или с уровнем АМГ 1,9 нг/мл и выше имеют больше зрелых ооцитов и выше показатели живорождения после криопереноса.

Результаты и обсуждение. Таким образом, на успешное сохранение репродуктивного материала влияют возраст, овариальный резерв, тип и стадия онкологии, возможность сохранения репродуктивного материала до начала лечения.

Заключение. Сохранение фертильности — важный этап сохранения качества жизни женщины, вошедшей в ремиссию после онкологического заболевания, и требует междисциплинарного подхода.

Таблица. Гонадотоксичные препараты

Высокий риск гонадотоксичности	Циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан, бисульфан, ифосфамид, прокарбазин, тиотепа
Средний риск гонадотоксичности	Цисплатин, адриамицин, паклитаксел
Низкий риск гонадотоксичности	Метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, актиномицин Д, блеомицин

Юрьева Е.Н., Кожемяко О.В., Хомичук Т.В., Токарева Н.С.

ОПЫТ РАБОТЫ КГБУЗ «КСПК» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ ПО РЕКРУТИНГУ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» МЗ Хабаровского края

Введение. По разным оценкам, ежегодно в России (РФ) более 5 000 человек нуждаются в трансплантации костного мозга (КМ). Но одним из главных препятствий на пути к выздоровлению этих людей становится поиск донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. В 2022 году в РФ произошло долгожданное событие для нашей страны. Благодаря Федеральному закону № 129-ФЗ от 01.05.2022 и постановлению Правительства РФ от 12.04.2022 № 640 создан Единый, объединяющий разрозненные регистры, Федеральный регистр доноров костного мозга (ФРДКМ).

Материалы и методы. В конце 2022 г. у граждан РФ, зарегистрированных на едином портале государственных услуг (ЕПГУ), появилась возможность дистанционно подать заявку на включение в ФРДКМ. За 2 года для визита в хабаровский рекрутинговый центр подали заявки 1209 человек.

Результаты и обсуждение. Однако наличие возможности подать заявку на вступление в ФРДКМ без предварительной информационной подготовки будущего донора является мерой низкоэффективной. Среди лиц, подавших заявку через ЕПГУ, вступили в регистр лишь 35%, столько же не явились для типирования, а 14% даже не ответили на телефонные звонки и электронные письма от рекрутингового центра. Все это подтверждает, что наиболее подходящими кандидатами для вступления в ФРДКМ являются доноры крови. Чтобы привлечь их к вступлению в регистр, мы активно проводим мероприятия по их просвещению. Сотрудники Станции переливания крови выступали с докладами о донорстве КМ на торжественных церемониях награждения почетных доноров России, лауреатов всероссийской премии «СоУчастие», активных участников всероссийской акции «Код донора» и лидеров донорского движения, на мероприятиях, посвященных Национальному дню донора. В рамках данных мероприятий при участии сотрудников Министерства здравоохранения Хабаровского края, средств массовой информации, волонтеров-медиков, студентов учебных заведений г. Хабаровска, организаторов донорского движения и Российского Красного Креста донорам КМ вручали ведомственные медали ФМБА «За содействие донорскому движению». Для наших посетителей разработан и размещен на информационных стендах наглядный материал о донорстве и донорах КМ, ссылки на информационные ресурсы и агитационные плакаты. Эффективность данного направления работы подтверждается тем фактом, что среди всех лиц, вступивших в ФРДКМ, неизменно подавляющее большинство (до 94%) являются донорами крови. Кроме того, наши сотрудники активно проводят просветительскую работу с населением, рассказывая о донорстве ГСК студентам высших и средних специальных учебных заведений, ученикам старших классов школ, регулярно посещающим нашу Станцию с экскурсиями, организованным коллективам предприятий — социальных партнеров донорского движения. Информационные площадки, посвященные донорству КМ, регулярно размещаются на массовых спортивно-оздоровительных, культурных, семейно-развлекательных мероприятиях.

Заключение. Закономерным плодом проводимой работы является ежегодный рост числа людей, вступивших в ФРДКМ. Всего в ФРДКМ с 2017 по 2025 г. включительно в Хабаровском крае вступило 3513 чел. и 8 человек стали донорами костного мозга.

Ядрихинская У.В.[1], Борисов А.И.[2], Александрова Т.Н.[1], Мулина И.И.[1], Ядрихинская В.Н.[2]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СВИТА У ПАЦИЕНТКИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

[1]ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — НЦМ им. М.Е. Николаева»; [2]ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» СВФУ

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз. По данным современной литературы, у 10% пациентов с МДС и острым миелоидным лейкозом описано развитие синдрома Свита.

Цель работы. Демонстрация клинического случая синдрома Свита, развившегося на фоне терапии гипометилирующими агентами, у пациентки с миелодиспластическим синдромом.

Материалы и методы. Пациентка Н., 51 год, с диагнозом миелодиспластический синдром с избытком бластов — 2, группа высокого риска по IPSS от сентября 2022 года. Проводился первый курс терапии малыми дозами цитарабина с сентября по октябрь 2022 года без осложнений, с редукцией бластных клеток до 4,6% в костной мозге. Далее пациентка была переведена на терапию гипометилирующим агентом азацитидин 75 мг/м^2 в 1–7-е дни. Курс осложнился длительной с постцитостатической нейтропенией 4 ст., инфекционными осложнениями, а также развитием обширного язвенно-некротического поражения кожи нижних конечностей (рис. 1, 2). Проводилась антибактериальная и противогрибковая терапия. На этом фоне отрицательная динамика в виде увеличения объема поражения нижних конечностей с некрозом кожи и прилежащих тканей, усилением болевого синдрома, не купируемого приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Проводилась дифференциальная диагностика между рожистым воспалением, мукормикозом кожи, тромбофлебитом вен нижней конечности с учетом данных инструментальных исследований. Неоднократные микробиологические исследования участка пораженной кожи не выявили патологического

Рис. 1. Обширное язвенно-некротическое поражение кожи нижних конечностей

Рис. 2. Обширное язвенно-некротическое поражение кожи нижних конечностей

роста. По результатам гистологического исследования дважды получены некротические массы, что не позволило верифицировать диагноз. С учетом отсутствия эффекта от массивной антибактериальной, противогрибковой терапии наиболее вероятным представлялся иммуновоспалительный характер кожных изменений. В связи с этим начата пульс-терапия метилпреднизолоном, сеансы дискретного плазмафереза с достижением быстрого клинического ответа в виде стойкой нормализации температуры тела. Проведена хирургическая санация раны с некрэктомией в пределах пораженного участка кожи (рис. 3). Учитывая развитие жизнеугрожающих осложнений, от проведения химиотерапии было решено воздержаться. Однако у пациентки было констатировано прогрессирование заболевания с марта 2023 г. В связи с этим курс Aza + Ven возобновилась. Терапия осложнилась появлением аналогичных пустулезных образований в паховой области и средней трети правого предплечья с фебрильной лихорадкой, которые регрессировали после назначения глюкокортикостероидов.

Результаты и обсуждение. Таким образом, учитывая рецидивирующее течение дерматоза с остроманифестирующей лихорадкой, терапевтический эффект иммуносупрессивной терапии преднизолоном, у пациентки заподозрен синдром Свита, или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз.

Заключение. Описание клинических наблюдений редких заболеваний необходимо для повышения осведомленности врачей различных специальностей, расширения круга дифференциальной диагностики патологических состояний со схожей клинической картиной.

Рис. 3. Хирургическая санация раны с некрэктомией в пределах пораженного участка кожи

Яковлева Е.В.[1], Сампиев М.С.[1], Аржанцев А.С.[1], Новиков В.А.[1], Орел Е.Б.[1], Суренков А.А.[1], Пшеничникова О.С.[1], Сурин В.Л.[1], Селиванова Д.С.[1], Горгидзе Л.А.[1], Яструбинецкая О.И.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНОГО С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (FVII) характеризуется клиническим плеоморфизмом ввиду отсутствия корреляции между плазматической активностью FVII и интенсивностью кровотечений. Остается открытым вопрос: может ли дефицит FVII иметь протективную роль в отношении развития тромбозов?

Цель работы. Проанализировать протромботические факторы у больного с наследственным дефицитом FVII и инфарктом миокарда.

Материалы и методы. Описание клинического случая поздней диагностики наследственного дефицита FVII и периоперационного ведения больного с летальным исходом.

Результаты и обсуждение. У больного С., 63 лет, в результате травмы диагностирован закрытый перелом лучевой кости, требующий оперативного лечения. При предоперационном обследовании в коагулограмме выявлены изменения: протромбин по Квику 8% (70–130), FVII 1,8% (50,0–129,0). В течение жизни отмечал кровоточивость из носа, после экстракции зубов. Молекулярное исследование гена *F7* показало наличие у больного патогенного гомозиготного варианта — микроделеции c.1391delC (p.Pro464Hisfs*32). На основании лабораторных и клинических данных диагностирован наследственный дефицит FVII. На фоне профилактической заместительной терапии эптаког альфа (активированным) 2,4 мг в/в (27 мкг/кг) выполнена резекция головки левой лучевой кости с минимальной кровопотерей. В течение 2 суток после операции эптаког альфа (активированный) вводился в дозе 2,4 мг в/в 2 раза в сутки. На 3-и сутки после операции появилась выраженная одышка. На ЭКГ отмечены признаки острой ишемии передней боковой стенки левого желудочка. Больному была выполнена коронарография и стентирование передней нисходящей артерии. Ранний постинфарктный период осложнился развитием ОРДС. На 9-е сутки отмечена отрицательная динамика с развитием двусторонней пневмонии и нарастанием дыхательной недостаточности (SpO_2 — 60%). Пациент был переведен на ИВЛ. По данным микробиологического исследования брохоальвеолярного лаважа и в посеве ЦВК выявлен рост *Acinetobacter baumanii*. Прогрессировала клиника септического шока с развитием полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимую терапию, констатирована смерть больного. У больного проанализированы тромботические факторы риска: подъемы артериального давления до 210/110 мм рт. ст. (постоянную гипотензивную терапию не получал), ИМТ 29,75 (до 25); индекс атерогенности 3,9 (до 3), волчаночный антикоагулянт отрицательный, IgM к кардиолипину 3,3 Ед/мл, IgG к кардиолипину 2,6 Ед/мл, гомоцистеин 9,3–9,6 мкмоль/л (4–11), антитромбин III 84% (80–130), протеин S 102,5% (54–146); в генах *F5* (G1691A) и протромбина (G20210A) мутаций не выявлено.

Заключение. Дефицит FVII не является протективным в отношении тромботических событий. Учитывая краткосрочное применение эптаког альфа (активированного) в стандартной дозировке с целью профилактики кровотечения в периоперационном периоде, связь гемостатической терапии с инфарктом миокарда сомнительна. Вероятно, ведущими факторами в развитии артериального тромбоза у данного пациента явились гипертоническая болезнь, избыточная масса тела и дислипидемия.

Яковлева Е.В.[1], Юрьев И.С.[1], Сабиров К.Р.[1], Новиков В.А.[1], Водолазская Т.В.[1], Орел Е.Б.[1], Суренков А.А.[1], Пшеничникова О.С.[1], Саломашкина В.В.[1], Сурин В.Л.[1], Мамлеева С.Ю.[1], Зозуля Н.И.[1,2]

ЛЕТАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ У БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПОДИСФИБРИНОГЕНЕМИЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; [2]ФГБОУ ВПО «Российский университет медицины» Минздрава России

Введение. Фибриноген играет многофункциональную роль в гемостазе, участвуя в процессе коагуляции и фибринолиза. Поэтому клиническая картина наследственных нарушений образования фибриногена может быть представлена и кровотечениями, и тромбозами. Имеются данные о тромбозах различной локализации при количественных и функциональных нарушениях фибриногена: аорты, периферических артерий, вен печени, глубоких вен нижних конечностей, мезентериальных сосудов, тромбоэмболии легочной артерии, остром инфаркте миокарда, тромбозе церебрального венозного синуса и др.

Цель работы. Оценить тромбогеморрагические осложнения у больного с наследственным нарушением образования фибриногена.

Материалы и методы. Описание клинического случая наследственного дефицита фибриногена, осложнившегося развитием тромбоза и приведшего к смерти больного.

Результаты и обсуждение. Мужчина 42 лет госпитализирован в удовлетворительном состоянии с целью оперативного лечения гигантской околопупочной грыжи. Больной имел компенсированный цирроз печени смешанной этиологии, тромбоз в системе воротной вены неизвестной давности, портальную гипертензию, спленомегалию, рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения. Двукратно выполнялось лигирование вен пищевода. При предоперационном обследовании в коагулограмме фибриноген 0,73 г/л (2–4), тромбиновое время 24 сек (10,3–16,6), протромбин по Квику 57% (70–130), XIIa-зависимый фибринолиз 50 минут (4–12), AT III 49% (80–130), протеин С 46% (70–140), волчаночный антикоагулянт отрицательный. В общем анализе крови Hb 150 г/л, лейкоциты $5{,}29\times10^9$/л, тромбоциты 75×10^9/л. По данным семейного анамнеза у юной дочери пациента также отмечалась гипофибриногенемия и она имела тромботическое событие. Герниопластика проводилась на фоне заместительной терапии криопреципитатом (8 доз). В первые часы после операции по дренажу из ретромускулярного пространства и подпеченочного пространства появилось геморрагическое отделяемое. Концентрация фибриногена составила 0,88 г/л. Была продолжена терапия криопреципитатом (10 доз), далее СЗП (1100 мл). Отмечено снижение гемоглобина до 116 г/л. В связи с некупируемым кровотечением больной был повторно взят в операционную. Из камеры сетки эвакуировано жидкое геморрагическое содержимое в объеме 200 мл и удалены сгустки крови объемом 100 мл. Во время ревизии раны произошла остановка сердца. Причиной смерти по данным аутопсии явилась тромбоэмболия легочной артерии. При посмертном молекулярно-генетическом исследовании в гене *FGG* выявлен новый нонсенс-вариант в экзоне 3 NM_000509.6: c.246 C>T (p.Gln67Ter) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант расценивается как патогенный (PM2, PVS1, PP4).

Заключение. Таким образом, у коморбидного больного выявлялись разнонаправленные изменения гемостаза. Геморрагические осложнения обусловлены снижением концентрации фибриногена, протромбина, тромбоцитопенией. В то же время вероятной причиной тромботических осложнения явилась гиподисфибриногенемия вследствие нарушения функциональных свойств фибриногена, обусловленных мутацией в гене *FGG*, наряду с усилением активности естественных антикоагулянтов.

Якутик И.А., Соловьева М.В., Соловьев М.В., Бидерман Б.В., Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Судариков А.Б., Менделеева Л.П.

СПЕКТР СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *KRAS* И *NRAS* ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутации в генах *KRAS* и *NRAS*, приводящие к конститутивной активации MAPK-каскада, выявляются при различных неоплазиях. Согласно литературе, частота активирующих мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* при множественной миеломе (ММ) составляет 16 и 19% соответственно. Определение данных мутаций в клинической практике направлено главным образом на поиск возможных мишеней для применения таргетных препаратов, а их использование в качестве прогностических маркеров остается открытой и постоянно пересматриваемой темой.

Цель работы. Охарактеризовать спектр соматических мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* у больных ММ российской популяции.

Материалы и методы. Исследование выполнено на геномной ДНК, выделенной из отсортированных CD138⁺ клеток костного мозга, биоптатов плазмоцитом различной локализации и плазмы крови 225 пациентов с диагнозом ММ, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии с сентября 2021 г. по июнь 2025 г. Поиск мутаций во 2-м и 3-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS* осуществлялся при помощи высокопроизводительного секвенирования, с подтверждением методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Характеристика мутаций осуществлялась при помощи баз данных Ensembl genome browser, COSMIC и NCBI ClinVar.

Результаты и обсуждение. Было выявлено 77 (34%) пациентов с мутациями во 2-м и 3-м экзонах генов *KRAS* и *NRAS*. У 63 (28%) пациентов мутации затрагивали классические (12, 13 и 61) кодоны в обоих генах, из них в гене *KRAS* — 32 (14,2%), а в гене *NRAS* — 32 (14,2%). Для 36 пациентов вместе с образцами CD138⁺ клеток был исследован дополнительный биоматериал (биоптаты плазмоцитом, свободная ДНК плазмы). Мутация, обнаруженная в CD138⁺ клетках, выявлялась в дополнительном материале лишь в 7 (9,1% от всех мутированных случаев) случаях. В 6 случаях мутация, выявленная в биоптате плазмоцитомы, и в 8 случаях мутация, выявленная в свободной ДНК плазмы, не обнаруживалась в других материалах. У 14 (6,2%) пациентов мутации генов *KRAS* и *NRAS* затрагивали неклассические локусы (рис.). Данные мутации выявлялись у 7 пациентов в свободной ДНК плазмы, у 2 пациентов в биоптате плазмоцитомы и у 5 пациентов в CD138⁺ клетках. В 7 случаях обнаруживались одновременно 2 мутации: в 4 случаях две различные классические мутации были выявлены в одном и том же образце, в 1 случае выявлены классическая и неклассическая мутации одновременно в одном образце и в 2 случаях с неклассической мутацией в сцДНК в образцах CD138⁺ клеток костного мозга обнаруживалась мутация в классическом локусе. Примечательно, что в 4 случаях из 7 обе мутации локализовались в одном и том же экзоне одного гена. Характеристика неклассических мутаций при помощи доступных баз данных показала, что только 3 из них можно отнести к патогенным или вероятно патогенным (табл.). При этом мутация *KRAS* K42R выявлена нами впервые и не была описана в литературе ранее.

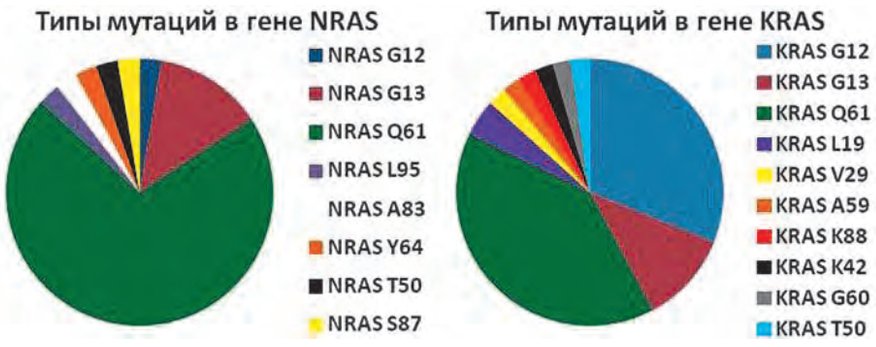


Рис. Характеристика мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* при ММ

Заключение. Для ММ характерна высокая генетическая гетерогенность. Наличие мутаций в классических локусах генов *RAS* совместно с неклассическими мутациями может рассматриваться как критерий генетической нестабильности опухоли, которая в перспективе может стать самостоятельным прогностическим фактором.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 25-25-20201.

Таблица. Характеристика неклассических мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* при ММ

Мутация	Значение	Мутация	Значение
KRAS L19F	Pathogenic/Likely pathogenic	*NRAS L95P*	No data
KRAS V29A	No data	*NRAS A83V*	No data
KRAS A59G	No data	*NRAS Y64N*	No data
KRAS K88E	No data	*NRAS T50I*	Pathogenic
KRAS K42R	No data	*NRAS S87I*	Uncertain significance
KRAS G60D	Uncertain significance		
KRAS T50P	Likely pathogenic		

Ялаева Л.Ф.[1], Хусаинова Г.Н.[1], Лунцов А.В.[2]

ВТОРИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ КАК ФАКТОР ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: АКЦЕНТ НА СВОЕВРЕМЕННУЮ ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ

[1]ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала»; [3]ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

Введение. Вторичный иммунодефицит (ВИД) является значимым осложнением противоопухолевой терапии, приводящим к повышению частоты инфекционных событий, снижению переносимости лечения и ухудшению прогноза. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, особенно получающие анти-CD20 терапию, относятся к группе высокого риска развития ВИД, что требует внимательного мониторинга и своевременного назначения заместительной терапии.

Цель работы. Проанализировать частоту, структуру и клиническое течение вторичного иммунодефицита у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, а также влияние своевременного выявления и заместительной терапии на частоту инфекционных осложнений.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев выявления вторичного иммунодефицита у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получавших лечение в Республике Татарстан в 2023 году. Диагноз ВИД устанавливался при наличии инфекционного синдрома, снижении уровней иммуноглобулинов A, M, G и отсутствии CD19-позитивных клеток по данным иммунного фенотипирования лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. В 2023 году в Республике Татарстан выявлено 495 случаев вторичного иммунодефицита, из них 141 случай зарегистрирован у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, что подтверждает высокую распространенность иммунных нарушений в онкогематологической практике. Основной причиной обращения являлось наличие рецидивирующих инфекций.

Распределение пациентов:

* 101 (71,7%) — В-клеточные лимфопролиферативные заболевания на фоне анти-CD20 терапии;
* 20 (14,2%) — множественная миелома;
* 13 (9,22%) — хронический лимфолейкоз;
* 7 (4,88%) — состояние после ауто/алло-ТГСК.

Все пациенты нуждались в заместительной терапии иммуноглобулинами.

Клинический случай. Пациент 1970 г. р. В апреле 2019 г. диагностирована лимфома из клеток мантии, классический вариант, стадия IIIBS с поражением периферических, средостенных и забрюшинных лимфоузлов, а также селезенки; стандартный риск. Лечение: с августа 2019 г. — 6 курсов индукции по схеме ритуксимаб-BAC, далее поддерживающая терапия ритуксимабом до января 2022 г. Развитие ВИД: с 2021 г. — частые респираторные инфекции (6 эпизодов за год), эпизод пневмонии (СТ-3). Иммунологическое обследование в 2021 г.: инфекционный синдром, агамма-глобулинемия, отсутствие CD19-клеток. Диагностирован вторичный иммунодефицит. Назначена заместительная терапия 10% ВВИГ, стабилизированный L-пролином в дозе 0,4 г/кг 1 раз в 4 недели. На фоне терапии инфекционные эпизоды снизились до 3 в год, протекали легко, IgG поддерживался >7 г/л.

Заключение. Своевременное выявление и комплексная диагностика вторичного иммунодефицита позволяют значительно снизить частоту инфекционных осложнений, повысить безопасность противоопухолевой терапии и улучшить клинические исходы у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Яневски А.

АНАЛИЗ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ТРАНСКРИПТОМОВ ВЫЯВЛЯЕТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО КОПОДАВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛОНОВ

АНООВО «ЕУСПб»

Введение. Индивидуальные различия в клеточном составе и функциональных характеристиках патологической ткани определяют вариабельность ответа на терапию. Использование одноклеточной транскриптомики позволяет детально описывать клеточные субпопуляции и моделировать их потенциальную реакцию на различные терапевтические воздействия. Совмещение таких моделей с последующей экспериментальной оценкой эффективности препаратов создает основу для персонализированного подбора терапии.

Цель работы. Разработать подход к формированию персонализированных комбинаций лекарственных средств на основе анализа scRNA-seq и последующей экспериментальной проверки предполагаемой эффективности *ex vivo*.

Материалы и методы. Проведен анализ данных scRNA-seq с выделением клеточных субпопуляций и определением их функциональных характеристик. На основе транскриптомных профилей выполнено моделирование индивидуальной чувствительности клеточных популяций к различным препаратам и их комбинациям, включая оценку воздействия на все ключевые патологические кластеры. После формирования списка наиболее перспективных терапевтических воздействий проведены drug screen и combination screen для экспериментального подтверждения предсказанной эффективности. Сопоставлялись прогнозируемые и наблюдаемые ответы.

Результаты и обсуждение. Моделирование, основанное на профилях scRNA-seq, позволило выявить существенные различия в чувствительности отдельных клеточных субпопуляций. Предсказанные комбинации лекарств демонстрировали комплексное воздействие на несколько ключевых популяций одновременно. Проведенные после моделирования drug/combination screens подтвердили согласованность теоретических предсказаний с наблюдаемыми эффектами, что указывает на пригодность предлагаемого подхода для персонализированного подбора терапии. Отмечено, что комбинации, ориентированные на подавление всех идентифицированных субклонов, демонстрировали наиболее устойчивые результаты.

Заключение. Интеграция данных scRNA-seq с моделированием чувствительности клеточных субпопуляций

и последующей экспериментальной валидацией обеспечивает надежный и обоснованный способ формирования персонализированных лекарственных комбинаций. Представленный подход может служить основой для разработки инструментов, поддерживающих принятие клинических решений в индивидуализированной терапии.

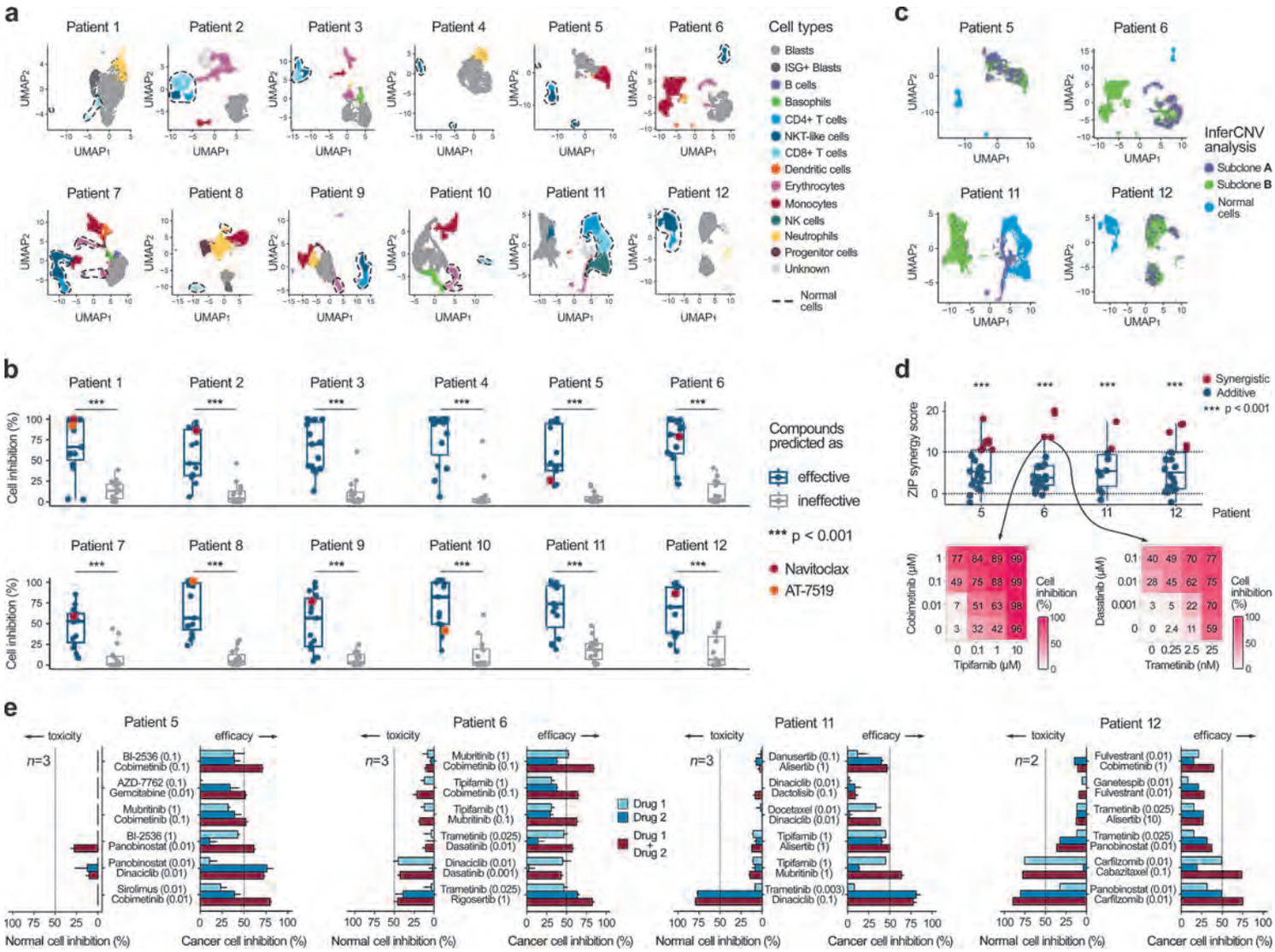


Рис.

ОРГАНИЗАТОРЫ ОБЪЕДИНЕННОГО VIII КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Министерство Здравоохранения Российской Федерации

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Национальное гематологическое общество

СОВЕТ НГО ПО ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

Совет Национального гематологического общества по трансфузиологии

Межрегиональный Совет по лабораторной диагностике заболеваний системы крови

НГО

Межрегиональный Совет Национального гематологического общества по лабораторной диагностике

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Российское общество детских онкологов и гематологов

ROHS

Российское общество онкогематологов

RUSBMT

Национальное общество трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии

СПОНСОРЫ КОНГРЕССА

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ

AstraZeneca

sobi

Roche

ПЛАТИНА

Johnson&Johnson

ФАРМАСИНТЕЗ

ЗОЛОТО ПЛЮС

abbvie

ЗОЛОТО

BIOCAD 25

Фармстандарт

СПОНСОР ДНЯ «ПРЕДКОНГРЕСС»

СОТЕКС

СЕРЕБРО

NOVARTIS

sanofi

astellas

SERVIER

CSL

БРОНЗА

СБЕР

СКОПИНФАРМ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

перенесен в вектор: МЕДТЕХ МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО

ACTA

ЛАБТРОНИКА

MIRUS MEDICAL

СПОНСОРЫ

НАНОЛЕК 15 лет

30 лет

Pfizer

mirpharm

FARMAMONDO BIOMEDICA

B BRAUN SHARING EXPERTISE

LANCET

Р-ФАРМ Инновационные технологии здоровья

FRESENIUS KABI

Generium Pharmaceuticals

СЗМБ медицинское оборудование и фармация

Петровакс

ЛИДКОР

ПСК ФАРМА

МЕДИЦИНА dentex

ALLIANCE GROUP EST. 2007

ISSN 0234-5730

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОРГАНИЗАТОРЫ
ОБЪЕДИНЕННОГО VIII
КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ
И V КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ

DATAFORUM

INDEQ INNOVATION. DESIGN. QUALITY.

MODUS AGENDI способ действия