

ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Hematology and Transfusiology



**МАТЕРИАЛЫ
IV КОНГРЕССА
ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ**

**12–14 апреля 2018 года
Москва**

1' 2018

Приложение № 1

Издательство "МЕДИЦИНА"





IV Конгресс Гематологов России

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

СКВОРЦОВА <i>Вероника Игоревна</i>	Министр здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель)
САВЧЕНКО <i>Валерий Григорьевич</i>	Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук (председатель)
РУМЯНЦЕВ <i>Александр Григорьевич</i>	директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель)
КОРОБКО <i>Игорь Викторович</i>	директор Департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации
КАМКИН <i>Евгений Геннадьевич</i>	директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Министерства здравоохранения Российской Федерации
АФАНАСЬЕВ <i>Борис Владимирович</i>	директор Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель)
ПОДДУБНАЯ <i>Ирина Владимировна</i>	заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель)
МЕНДЕЛЕЕВА <i>Лариса Павловна</i>	заместитель Генерального директора по научной работе и инновациям ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, профессор, доктор медицинских наук
ПАРОВИЧНИКОВА <i>Елена Николаевна</i>	заведующая отделом интенсивной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук
ГАПОНОВА <i>Татьяна Владимировна</i>	заместитель Генерального директора по трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук
ЗАРИЦКИЙ <i>Андрей Юрьевич</i>	директор института гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук
МАСЧАН <i>Алексей Александрович</i>	заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук
КЛЯСОВА <i>Галина Александровна</i>	заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии, антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук
ГАЛСТЯН <i>Геннадий Мартинович</i>	заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук
СУДАРИКОВ <i>Андрей Борисович</i>	заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук
КОВРИГИНА <i>Алла Михайловна</i>	заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук
ПОСПЕЛОВА <i>Татьяна Ивановна</i>	проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук
ГАРМАЕВА <i>Татьяна Цыреновна</i>	заведующий научно-организационным отделом по гематологии, трансфузиологии, донорству ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

1' 2018

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1956 ГОДА

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1. ТОМ 63

Учредитель журнала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ:

115088, Москва,
ул. Новоостاپовская, д. 5, стр. 14
ОАО «Издательство "Медицина"»

ТЕЛЕФОН РЕДАКЦИИ:

+7 495 150 07 47

E-mail: RBelGT@yandex.ru

Зав. редакцией *М. Ю. Белоусова*

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел./факс +7 495 150 07 47, доб 101

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Графика и вёрстка

С. М. Мешкорудникова

Сдано в набор 20.03.18.

Подписано в печать 02.04.18.

Формат 60 x 88 1/8.

Печать офсетная.

Печ. л. 6,5.

Усл. печ. л. 6,37.

Уч.-изд. л. 6,85.

E-mail: oao-medsina@mail.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован

в Роскомнадзоре РФ.

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС 77-36821 от 14 июля 2009 г.

Отпечатано в

ООО "ПОЛИ ПРИНТ СЕРВИС",

119049, г. Москва,

Калужская пл., д. 1, к. 2.

Каталог АО "Роспечать": Индекс 71426

Объединенный каталог "Пресса России":

Индекс 41284

Подписка через интернет:

www.akc.ru, www.pressa-ru

Подписка на электронную версию

журнала: elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print).

ISSN 2411-3042 (Online).

Гематология и трансфузиология. 2018.

Т. 63. № 1, прил. 1, 1–200.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор журнала

ВОРОБЬЕВ Андрей Иванович, академик РАН,
доктор мед. наук, профессор

Заместитель главного редактора

ГОРОДЕЦКИЙ Владимир Матвеевич, член-корр. РАН,
доктор мед. наук, профессор

Ответственный секретарь (трансфузиология), научный редактор

ГААСТЯН Геннадий Мартинович, доктор мед. наук

Ответственный секретарь (гематология)

ТРОИЦКАЯ Вера Витальевна, кандидат мед. наук

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

Бирюкова Людмила Семеновна, доктор мед. наук

Васильев Сергей Александрович, доктор мед. наук, профессор
Воробьев Иван Андреевич, член-корр. РАН, доктор биол.
наук, профессор

Голенько Анатолий Константинович, доктор мед. наук,
профессор

Головкина Лариса Леонидовна, доктор мед. наук

Домрачева Елена Васильевна, доктор мед. наук, профессор

Донсков Сергей Иванович, доктор мед. наук, профессор

Козинец Геннадий Иванович, доктор мед. наук, профессор

Мамонов Василий Евгеньевич, кандидат мед. наук

Масчан Алексей Александрович, доктор мед. наук, профессор

Османов Евгений Александрович, доктор мед. наук, профессор

Паровичникова Елена Николаевна, доктор мед. наук

Рагимов Гейдар Алекперович, доктор мед. наук, профессор

Савченко Валерий Григорьевич, академик РАН, доктор мед.
наук, профессор

Судариков Андрей Борисович, доктор биол. наук

Тупицын Николай Николаевич, доктор мед. наук, профессор

Франк Георгий Авраамович, член-корр. РАН, доктор мед. наук,
профессор

Хватов Валерий Борисович, доктор мед. наук, профессор

Хорошко Нина Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор

Чернов Вениамин Михайлович, доктор мед. наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Афанасьев Борис Владимирович (Санкт-Петербург, Россия), Берковский

Арон Ленидович (Москва, Россия), Дризе Нина Иосифовна (Москва,

Россия), Карякин Александр Владимирович (Москва, Россия), Калинин Николай

Николаевич (Москва, Россия), Ковалева Лидия Григорьевна (Москва, Россия),

Криволапов Юрий Александрович (Санкт-Петербург, Россия), Лукина Елена

Алексеевна (Москва, Россия), Менделеева Лариса Павловна (Москва,

Россия), Мисюрин Андрей Витальевич (Москва, Россия), Никитин Иван

Куприянович (Москва, Россия), Поспелова Татьяна Ивановна (Новосибирск,

Россия), Рукавицын Олег Анатольевич (Москва, Россия), Сахибов Яшен

Даминович (Москва, Россия)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Бахрамов Саиджолал Махмудович (Ташкент, Республика Узбекистан), Новак

Василий Леонидович (Львов, Украина), Перехрестенко Петр Михайлович

(Киев, Украина)

ОАО «Издательство "Медицина"» – соучредитель Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ). Журналы Издательства «Медицина» придерживаются рекомендаций АНРИ.

О А О « И З Д А Т Е Л Ъ С Т В О " М Е Д И Ц И Н А " »



GEMATOLOGIYA i TRANSFUZIOLOGIYA

1' 2018

FREQUENCY 4 ISSUES PER YEAR

RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

FOUNDED IN 1956

SUPPLEMENT N 1. VOL. 63

Founder of the Journal Hematology Research Center, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief Vorobiev Andrey I., academician of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor

Deputy Editor

Gorodetsky Vladimir M., corresponding member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor

Executive Editor of Transfusiology

Scientific Editor

Galstyan Gennady M., MD, PhD, DSc

Executive Editor of Haematology

Troitskaya Vera V., MD, PhD

Editorial Board:

Biryukova Ludmila S., MD, PhD, DSc; Vasiliev Sergey A., MD, PhD, DSc, prof.; Vorobiev Ivan A., corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Golenkov Anatoliy K., MD, PhD, DSc, prof.; Golovkina Larisa L., MD, PhD, DSc; Domracheva Elena V., MD, PhD, DSc, prof.; Donskov Sergey I., MD, PhD, DSc, prof.; Kozinets Gennady I., MD, PhD, DSc, prof.; Mamonov Basil E., MD, PhD; Maschan Alexey A., MD, PhD, DSc, prof.; Osmanov Eugeniy A., MD, PhD, DSc, prof.; Parovichnikova Elena N., MD, PhD, DSc; Rahimov Heydar A., MD, PhD, DSc, prof.; Savchenko Valeriy G., academician Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Sudarikov Andrey B., MD, PhD, DSc; Tupitsin Nicholay N., MD, PhD, DSc, prof.; Frank George A., corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Hvatov Valeriy B., MD, PhD, DSc, prof.; Khoroshko Nina D., MD, PhD, DSc, prof.; Chernov Benyamin M., MD, PhD, DSc, prof.

Advisory Board

Afanasyev Boris V. (St. Petersburg, Russia), Berkovskiy Aron L. (Moscow, Russia), Drize Nina I. (Moscow, Russia), Karyakin Alexander V. (Moscow, Russia), Kalinin Nikolay N. (Moscow, Russia), Kovaleva Lydia G. (Moscow, Russia), Krivolapov Yuri A. (Saint-Petersburg, Russia), Lukina Elena A. (Moscow, Russia), Mendeleeva Larisa P. (Moscow, Russian), Misyurin Andrey V. (Moscow, Russia), Nikitin Ivan K. (Moscow, Russia), Pospelova Tatiana I. (Novosibirsk, Russia), Rukavitsyn Oleg A. (Moscow, Russia), Sakhibov Yashen D. (Moscow, Russia)

International Advisory Board

Bakhramov Saidzhalol M. (Tashkent, Uzbekistan), Novak Vasily L. (Lviv, Ukraine), Pehrestenko Peter M. (Kiev, Ukraine)

"Izdatel'stvo «Meditsina»" – co-founder of the Association of Science Editors and Publishers (ASEP). Journals published by "Izdatel'stvo «Meditsina»" adhere to the recommendations of the ASEP.

The scientific and practical peer-reviewed medical journal is addressed to hematologists, researchers, transfusiologists, blood transfusion officers, laboratory doctors, general practitioners, surgeons, pediatricians, anesthesiologists, intensive care specialists, experts in physiology, pathophysiology, pathology, allied healthcare disciplines, and other specialists interested in blood disorders and blood transfusion.

© Meditsina Publishers, 2018

Уважаемые читатели!

Перед Вами – выпуск журнала, который полностью состоит из материалов IV Конгресса гематологов России. Конгресс является знаменательным событием не только для гематологов, но и для специалистов многих смежных дисциплин. Ведь гематология, являясь интегральной областью внутренней медицины, наиболее ярко и точно отражает развитие всей отечественной медицинской науки и здравоохранения.

Работа IV Конгресса гематологов России направлена на развитие новых технологий медицинской науки, совершенствование уровня фундаментальных и прикладных исследований, внедрение на их основе результатов, обеспечивающих качество, воспроизводимость и доступность специализированной гематологической помощи, развитие мотивации научного кадрового потенциала.

IV Конгресс гематологов России призван быть площадкой для встречи профессионалов, членов профильного гематологического сообщества, для обсуждения ими вопросов, требующих коллегиального решения. На IV Конгрессе будут представлены результаты совместной работы гематологов профильных учреждений различных регионов России: будут рассмотрены национальные рекомендации по лечению гематологических заболеваний.

В IV Конгрессе принимают участие ведущие российские и зарубежные ученые в области онкогематологии и трансплантации костного мозга, инновационных фундаментальных и прикладных исследований, эпидемиологии, гематологической реаниматологии и клинической микробиологии, патологической морфологии, клинической трансфузиологии, психогематологии.

Предусмотрено совместное с Европейской Гематологической Ассоциацией пленарное заседание, посвященное значимому изменению эффективности лечения больных с заболеваниями системы крови, в частности, хроническим миелолейкозом, множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом.

В работе IV Конгресса принимают участие ученые и исследователи из многих Европейских стран, США, Великобритании, Бразилии, которые выступят с пленарными докладами и лекциями по актуальным проблемам гематологической науки и практики. В рамках IV Конгресса пройдет заседание Европейской Инициативной Исследовательской группы по изучению хронического лимфолейкоза. Впервые запланированы некоторые заседания на английском языке.

Программа IV Конгресса включает в себя практически все разделы гематологии. Помимо обсуждений новых методов диагностики и терапии гемобластозов у детей и взрослых, будут обсуждены вопросы смежных дисциплин - реанимационной гематологии, инфекционных осложнений при терапии гемобластозов, нарушений гемостаза, наследственных и приобретенных коагулопатий. Продолжится на IV Конгрессе и обсуждение проблем диагностики и терапии орфанных заболеваний, а также особенностей планирования клинических и клинико-эпидемиологических исследований в гематологии. На нескольких секциях будут обсуждаться вопросы клинической трансфузиологии, некоторые аспекты работы службы крови в новых социально-экономических условиях, современные подходы к лечению больных гемофилией. Особо следует отметить заседания, посвященные трансплантации как аутологичных, так и аллогенных стволовых гемопоэтических клеток; вопросам регистров, донорства костного мозга.

Столь обширную повестку работы IV Конгресса гематологов России отражают публикуемые в этом номере журнала тексты докладов, постеров и тезисов.

Для участия в конгрессе была предложена on-line регистрация на сайте конгресса www.hematology2018.ru. Тезисы всех участников размещались на сайте. Авторы выбирали тематическую принадлежность тезиса.

Было размещено 324 тезиса.

Для оценки тезисов были сформированы группы экспертов по различным нозологиям. В каждой тематической группе участвовали 4–5 экспертов из всех ведущих гематологических учреждений России. Для каждого эксперта был создан on-line «Личный кабинет», в котором эксперты оценивали тезисы. Каждый тезис был оценен по трем критериям – актуальность, значимость, оформление работы. Оценка выставлялась по цифровой шкале от 1 до 10 каждым экспертом. Средний балл высчитывался автоматически с определением рейтинга тезиса.

В экспертные группы входили:

Е.Е. Звонков, Н.В. Якова, Г.С. Тумян, А.У. Магомедова, Н.Г. Тюрина, С.К. Кравченко, Н.Б. Михайлова, Е.А. Стадник, Е.А. Никитин, Л.П. Менделеева, С.С. Бессмельцев, Г.Н. Салогуб, Е.Н. Паровичникова, С.Н. Бондаренко, С.В. Грицаев, Е.А. Михайлова, А.В. Кохно, А.Д. Кулагин, Е.В. Морозова, Г.А. Новичкова, А.Л. Меликян, А.Г. Туркина, И.С. Мартынкевич, Д.В. Моторин, И.В. Крючкова, Л.А. Кузьмина, Е.А. Лукина, Е.П. Сысоева, Н.С. Сметанина, А.Д. Кулагин, Н.В. Цветаева, И.И. Калинина, Г.М. Галстян, И.В. Нечаев, С.А. Васильев, Г.Т. Гурия, А.П. Момот, Г.А. Клясова, В.Б. Ларионова, С.В. Яковлев, В.Ю. Зоренко, Н.И. Зозуля, А.М. Ковригина, В.В. Бойков, Ю.В. Ольшанская, И.В. Гальцева, В.Н. Двирнык, С.М. Куликов, И.В. Парамонов, Т.Ц. Гармаева, А.Б. Судариков, Г.А. Ефимов, Н.И. Дризе, Г.А. Цаур, П.Е. Трахтман, Д.Э. Певцов, А.А. Рагимов, Т.В. Гапонова

Отобран 321 тезис.

По результату экспертной работы были выделены лучшие тезисы, авторы которых были приглашены выступить с устными сообщениями. Победителями конкурса тезисов стали З.В. Конова с работой «Т-клеточный ответ на минорные антигены гистосовместимости после трансплантации аллогенных стволовых клеток» (НМИЦ гематологии, Москва) и М.В. Барабанщикова с работой «Роль таргетной терапии в качестве подготовки к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови при BCR-ABL-негативных миелопротиферативных новообразованиях» (НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург).

Всего тезисов устных докладов в журнале – 41.

Также по рейтингу были отобраны тезисы, авторы которых приглашены к постерной экспозиции. Оргкомитетом было рассмотрена централизованная печать постерных докладов, поэтому авторы размещали свои постеры on-line: на сайте размещено 92 постера. В журнале опубликован 101 тезис постерных докладов. Постерная экспозиция будет работать в дни проведения Конгресса. Постерной комиссией будут определены два лучших постера.

179 тезисов были отобраны только для публикации в журнале.

Можно быть уверенным, что опубликованные тезисы в полном объеме отражают широкий охват и глубину проводимой гематологами России научной и врачебной работы.

Мы надеемся, что на Конгрессе будет много дискуссий и обсуждений, что они будут интересными, а принятые в ходе обсуждения решения Конгресса станут важной вехой в деле дальнейшего развития фундаментальной и клинической гематологии и смежных с ней дисциплин.

Редакционная коллегия журнала «Гематология и трансфузиология» поздравляет участников IV Конгресса гематологов России с началом его работы, уверена в его успехе и желает всем дальнейших творческих успехов, здоровья и благополучия.

В.Г. Савченко

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

<i>Азимова М.Х., Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Дроков М.Ю., Дубинкин И.В., Журавлев В.В.</i> Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности трансфузий концентратов тромбоцитов, подвернутых инактивации патогенов.....	13
<i>Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Чабаева Ю.А., Зотина Е.Н., Гаврилова Л.В., Приступа А.С., Вопилина Н.А., Борисенкова Е.А., Куликов С.М.</i> Показатели общей выживаемости больных острыми лейкозами в зависимости от варианта заболевания и факта включения в клиническое исследование в 5 регионах РФ по данным из Регистра острых лейкозов и клинического протокола «ОЛЛ-2009».....	13
<i>Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О., Савченко В.Г.</i> Интенсивная терапия больных острыми лейкозами во время индукции ремиссии.....	14
<i>Барабаничкова М.В., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Власова Ю.Ю., Байков В.В., Бархатов И.М., Дарская Е.И., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В.</i> Роль таргетной терапии в качестве подготовки к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови при BCR-ABL-негативных миелопролиферативных новообразованиях.....	14
<i>Бигильдеев А.Е., Пидунов А.М., Логачева М.Д., Федотова А.В., Касьянов А.С., Петинати Н.А., Сац Н.В., Сурич В.Л., Артюхов А.С., Дризе Н.И.</i> Клональный состав мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека.....	15
<i>Боженко В.К., Шишкин А.М., Киселева Я.Ю., Кулинич Т.М.</i> Технологии получения и использования искусственных Т-клеточных рецепторов в терапевтических целях.....	16
<i>Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Мамаев Н.Н., Дарская Е.И., Бархатов И.М., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В.</i> Влияние показателей минимальной остаточной болезни перед аллогенной ТТСК на долгосрочные результаты больных ОМЛ.....	16
<i>Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А., Баранова О.Ю., Шелехова Т.В., Доронин В.А., Мельниченко В.Я., Капланов К.Д., Успенская О.С., Соколов А.Н., Мякова Н.В., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Любова Б.И., Самородова И.А., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В.</i> Эффективность и токсичность блинатумаба при остром В-лимфобластном лейкозе.....	17
<i>Бутина Е.В., Попонина Е.А., Максимов О.Д., Коряковцева Т.А., Караваяева А.В., Минаева Н.В., Парамонов И.В., Зайцева Г.А.</i> Неспецифические аллоантитела к эритроцитам у больных онкогематологическими заболеваниями.....	17
<i>Выборных Д.Э., Олексенко Л.В., Хрущев С.О., Шитарева И.В., Моисеева Т.Н.</i> Соматогенные психозы и нозогенные реакции при лимфоме Ходжкина.....	18
<i>Габеева Н.Г., Королева Д.А., Ковригина А.М., Звонков Е.Е.</i> Успешный опыт лечения медиастинальной лимфомы серой зоны.....	18
<i>Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Басхаева Г.А., Зарубина К.И., Давыдова Ю.О., Обухова Т.Н., Савченко В.Г.</i> Мониторинг минимальной резидуальной болезни методом многоцветной проточной цитометрии и исследование мутационного статуса генов <i>IKZF1</i> и <i>NRAS/KRAS</i> у больных Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом в рамках многоцентрового рандомизированного исследования ОЛЛ-2016.....	18
<i>Галстян Г.М., Полеводова О.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В.</i> Модифицированный тест для определения активного фибриногена методом тромбозластографии.....	19
<i>Гиришова Л.Л., Будаева И.Г., Кузин С.О., Овсянникова Е.Г., Иванов В.В., Миролюбова Ю.В., Богданов К.В., Писоцкая О.С., Никулина Т.С., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Заммова Д.Б., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.</i> Уровень МОБ в постиндукционном периоде как предиктор БРВ больных ОМЛ с мутацией <i>NPM1</i> и экспрессией химерного гена <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	19
<i>Гончарова Е.В., Иванова О.А., Казанцев И.В., Богомольный М.П., Портнягин И.В., Соколов А.Ю., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.</i> Анальгезия, контролируемая пациентом, у детей и подростков с мукозитом ротовой полости и желудочно-кишечного тракта после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	20
<i>Данишия К.И., Соболева О.А., Меликян А.Л., Прасолов Н.В., Соркина О.М.</i> Лапароскопическая спленэктомия при иммунной тромбоцитопении у беременных.....	21
<i>Дибиргаджиев И.Г., Гармаева Т.Ц., Куликов С.М.</i> Статистические учетные группы кодирования заболеваний системы крови.....	21
<i>Дубняк Д.С., Рисинская Н.В., Дроков М.Ю., Кострица Н.С., Давыдова Ю.О., Кузьмина Л.А., Капранов Н.М., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Конова З.В., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Связь смешанного химеризма в субпопуляции Т-регуляторных клеток с частотой рецидивов острых лейкозов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....	22
<i>Иванчей О.С., Моор Ю.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И.</i> Организация дневного стационара в учреждении Службы крови как стационарозамещающая форма оказания трансфузиологической помощи.....	23
<i>Капланов К.Д., Волков Н.П., Широкова М.Н., Клиточенко Т.Ю.</i> Опыт регистрации гемобластозов в Волгоградском регионе и анализ проблем при работе с регистрами.....	23
<i>Конова З.В., Ефимов Г.А., Быкова Н.А., Кучмий А.А., Романюк Д.С., Шитиков С.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Т-клеточный ответ на минорные антигены гистосовместимости после трансплантации аллогенных стволовых клеток.....	24
<i>Коробова А.Г., Клясова Г.А., Охмат В.А., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Факторы риска, ассоциированные с колонизацией слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и неходжкинскими лимфомами.....	24
<i>Кучер М.А., Эстрина М.А., Иванова Н.Е., Бабенко Е.В., Алянский А.Л., Капунников М.М., Куга П.С., Кулагина И.И., Певцов Д.Э., Барышев Б.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.</i> Комплексный анализ влияния АВО-(не)совместимости на эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых.....	25
<i>Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Борзенкова Е.В., Залаялов Ю.Р., Козлов А.В., Цветкова Л.Ю., Смыкова О.Г., Афанасьев Б.В.</i> Иммунотерапия в сочетании с химиотерапией у пациентов с лимфомой Ходжкина после неудачи терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.....	25
<i>Лобанова Т.И., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Гаврилина О.А., Лукьянова И.А., Савченко В.Г.</i> Оценка влияния интенсивности курсов консолидации «7+3» vs «FLARIDA» на значения минимальной остаточной болезни у больных острыми миелоидными лейкозами.....	26
<i>Мальчикова А.О., Клясова Г.А.</i> Способность к формированию биопленок среди изолятов <i>Candida</i> , выделенных из гемокультуры от больных с опухолями и без опухолей системы крови.....	26
<i>Меликян А.Л., Пустоая Е.И., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Суборцева И.Н., Гилязтдинова Е.А.</i> Беременность у пациенток с первичной иммунной тромбоцитопенией (идиопатической тромбоцитопенической пурпурой).....	27
<i>Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Устинова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Двирный В.Н., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н.</i> Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии больных апластической анемией (2007–2016 гг.).....	27
<i>Новичкова Г.А., Горонкова О.В.</i> Опыт применения препарата элтромбопаг у детей и молодых взрослых с приобретенной апластической анемией.....	28
<i>Петинати Н.А., Дризе Н.И., Сац Н.В., Рисинская Н.В., Судариков А.Б., Дроков М.Ю., Дубняк Д.С., Крайзман А., Нарейко М.В., Попова Н.Н., Фирсова М.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Восстановление донорского кровотока у больных с несостоятельностью трансплантата после повторной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и внутрикостного введения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток.....	28
<i>Пономарев Р.В., Модел С.В., Зозуля Н.И., Иванов В.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Лукина Е.А.</i> Констриктивный перикардит у пациента с наследственным дефицитом VII фактора свертывания крови.....	29
<i>Попова М.О., Розачева Ю.А., Некрасова А.В., Циганков И.В., Базехел Али, Лепик К.В., Пирогова О.В., Дарская Е.И., Стельмах Л.В., Залаялов Ю.Р., Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В.</i> Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ВИЧ-ассоциированными лимфомами: результаты одноцентрового (C1C725) сравнительного исследования.....	29
<i>Пшеничникова О.С., Саломашкина В.В., Сурич В.Л., Перина Ф.Г., Лихачева Е.А., Зозуля Н.И.</i> Молекулярно-генетическое исследование гемофилии А в России.....	30

<i>Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У., Быкова Т.А., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Эстрина М.А., Бабенко Е.В., Алянский А.Л., Бархатов И.М., Афанасьев Б.В.</i> Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: частота, факторы риска и исходы у взрослых больных.....	30
<i>Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Гальцева И.В., Куликов С.М., Бондаренко С.Н., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Лукьянова И.А., Лобанова Т.И., Усикова Е.И., Зарубина К.И., Савченко В.Г.</i> Блинатумомаб в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ в лечении рецидивов и рефрактерных форм острых лимфобластных лейкозов.....	31
<i>Спирин М.В., Терехова И.В., Галстян Г.М.</i> Алгоритм обеспечения центрального венозного доступа в гематологии.....	31
<i>Суборцева И.Н., Мелихан А.Л., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Сударинов А.Б., Абдуллаев А.О., Ковригина А.М., Трацевская Ж.В.</i> Сравнительная оценка эффективности различных методов терапии истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии.....	32
<i>Тандилова К.С., Клясова Г.А., Охмат В.А., Хрульнова С.А., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Савченко В.Г.</i> Факторы риска, ассоциированные с развитием инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови.....	33
<i>Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Фидарова З.Т., Соколов А.Н., Кохно А.В., Гаврилина О.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Махия С.А., Галстян Г.М., Латышев И.А., Савченко В.Г.</i> Острые лейкозы и беременность.....	33
<i>Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.</i> Когнитивные нарушения у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших трансплантацию аллогенного костного мозга.....	34
<i>Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Абрамова А.В., Гальцева И.В., Устинова Е.Н., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Результаты исследования по определению оптимальной дозы лошадиного антигитомоцитарного глобулина для лечения больных приобретенной апластической анемией.....	34
<i>Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Полушкина Е.С., Виноградова М.А., Шмаков Р.Г., Чабаева Ю.А., Куликов С.М.</i> Результаты применения схемы лечения больных хроническим миелолейкозом во время беременности с учетом объема лейкоэмического клона и сроков беременности.....	35

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

<i>Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Троицкая В.В., Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.</i> Успешная терапия диссеминированного инвазивного аспергиллеза у больного апластической анемией.....	36
<i>Азимова М.Х., Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Дроков М.Ю., Булгаков А.В., Полеводова О.А.</i> Сравнительный анализ эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов, заготовленных в 100% донорской плазме и в смеси донорской плазмы с добавочным раствором.....	37
<i>Алимова Г.А., Гребенюк Л.А., Клеина И.В., Шишигина Л.А., Борисова А.Ю., Сорокина Т.В., Немченко И.С., Обухова Т.Н.</i> Случай перестройки 8p без вовлечения гена FGFR1 у пациентки с эозинофилией.....	38
<i>Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Галстян Г.М., Баженев А.В., Якутик И.А.</i> Роль ингибирования BRAFV600E-киназы в лечении волосатоклеточного лейкоза.....	38
<i>Арутюнян Н.К., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Нарейко М.В., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Кондратьева Ю.А., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г.</i> Вторые злокачественные новообразования после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных парапротеинемическими гемобластомами.....	39
<i>Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Иванова В.Л., Виноградова О.Ю., Птушкин В.В.</i> Клиническая эффективность ромиплостима в длительной терапии хронической иммунной тромбоцитопении.....	40
<i>Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Маджаев С.Р., Жибурт Е.Б.</i> Эффективность переливания единичных и двоекных доз патогенредуцированных тромбоцитов.....	40
<i>Бадаев Р.Ш., Заммиева Д.Б., Гиришова Л.Л., Бабенецкая Д.В., Ильина Н.А., Моторин Д.В.</i> Профилактическое применение Азациитидина у больных ОМЛ после гаплоидентичной алло-ТКМ.....	41
<i>Бабаева Т.Н., Постелова Т.И., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Лямкина А.С., Таирова С.А., Серегина О.Б., Мишенин А.В., Колесникова М.А., Агакишиев М.М.</i> Формирование избытка железа в группах больных миелодиспластическим синдромом промежуточного и низкого риска.....	42
<i>Басхаева Г.А., Бидерман Б.В., Давыдова Ю.О., Гаврилина О.А., Зарубина К.И., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Сударинов А.Б., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н.</i> Клиренс МОБ у больных Rh-негативным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом в зависимости от наличия мутаций гена IKZF1 на протоколах ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016.....	43
<i>Беляева А.В., Габеева Н.Г., Чернова Н.Г., Смольянинова А.К., Королева Д.А., Бадмажапова Д.С., Татарникова С.А., Звонков Е.Е.</i> Кондиционирование в режиме ВееАМ у больных фолликулярной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза.....	44
<i>Бидерман Б.В., Джулакян У.Л., Аль-Ради Л.С., Тришкина Т.В., Никитин Е.А., Бутылин П.А., Румянцев А.М., Стадник Е.А., Куликов С.М., Сударинов А.Б.</i> Гены тяжелой цепи иммуноглобулинов и стереотипные рецепторы при В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваниях.....	44
<i>Борзенкова Е.С., Лепик К.В., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Рогачева Ю.А., Козлов А.В., Залялов Ю.Р., Алянский А.Л., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В.</i> Стратегия увеличения безопасности и эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина.....	45
<i>Быкова А.В., Гусарова Г.А., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Петрова А.Н., Цыба Н.Н., Немченко И.С., Лазарева О.В., Туркина А.Г.</i> Кардиоваскулярные осложнения у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии Нилотинибом.....	46
<i>Вартикян А.А., Фидарова З.Т., Федотов Е.А., Чемис А.Г., Писецкий М.М., Мамонов В.Е., Михайлова Е.А.</i> Эндопротезирование тазобедренного сустава при аваскулярном некрозе головки бедренной кости у больных апластической анемией.....	46
<i>Васильев С.А., Мазуров А.В., Пантелеев М. А., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соколова М.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С.</i> Современная классификация наследственных тромбоцитопатий.....	47
<i>Васильев А.Э., Кравченко С.К., Бабаева Ф.Э., Барях Е.А., Нестерова Е.С., Пластинина Л.В., Магомедова А.У., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Кременецкая А.М., Воробьев А.И.</i> Ангиоархитектоника опухолевых лимфатических узлов у больных фолликулярной лимфомой.....	48
<i>Васильев А.Э., Рогов Д.А., Гительзон Д.Г., Полеводова О.А., Федорова С.Ю., Моисеева Т.Н., Галстян Г.М.</i> Механическая и тромболитическая реканализация острых синус-тромбозов центральной нервной системы у больных лимфопрлиферативными заболеваниями.....	48
<i>Волкова С.А.</i> Спектр тромбофилий у пациентов группы риска сосудистого тромбоза, выявленный при гематологическом консультировании.....	49
<i>Гаврилина О.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Габеева Н.Г., Королева Д.А., Торопова И.Ю., Латин В.А., Канин В.В., Кузьмина Л.А., Губкин А.В., Савченко В.Г.</i> Долгосрочные результаты терапии больных старше 55 лет с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза по протоколу R-ЕРОСН/R-НМА: результаты российского пилотного многоцентрового исследования.....	50
<i>Гарифуллин А.Д., Волошин С.В., Кувишинов А.Ю., Шмидт А.В., Мартынкевич И.С., Красников Е.Е., Четчин А.В.</i> Выявление минимальной остаточной болезни с помощью многоцветной проточной цитометрии и позитронно-эмиссионной томографией и их влияние на беспрогрессивную выживаемость у больных множественной миеломой.....	51
<i>Гасьева М.В., Панферова А.В., Еришов Н.М., Солдаткина О.И., Тимофеева Н.М., Казакова А.Н., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В., Сметанина Н.С.</i> Молекулярно-генетический профиль ХМПЗ у детей.....	52
<i>Гиришова Л.Л., Будаева И.Г., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Заммиева Д.Б., Мирзиалова Ю.В., Богданов К.В., Писоцкая О.С., Никулина Т.С., Горюнова Е.Н., Петров А.В., Вабищевич Р.И., Кулемина О.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.</i> Прогностическая значимость редукции опухолевой массы на ранних сроках индукционного этапа терапии больных множественным миеломой.....	52
<i>Гительзон Д.Г., Дроков М.Ю., Рогов Д.А., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Гительзон Е.А., Файбушевич А.Г., Васильев А.Э., Паровичникова Е.Н., Данилян К.И., Савченко В.Г.</i> Селективная внутриагтерральная гормональная терапия при рефрактерной к стероидам острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника.....	54
<i>Головкина Л.Л., Менделеева Л.П., Стремоухова А.Г., Грибанова Е.О., Соловьев М.В.</i> Проблемы интерпретации результатов иммуногематологических исследований у больных множественной миеломой при таргетной терапии моноклональными антителами.....	54
<i>Голощанов О.В., Гончаров Е.А., Киселев А.В., Чекалов А.М., Кучер М.А., Клементьева Р.В., Потапенко В.Г., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.</i> Оценка маркеров воспаления – С-реактивного белка, преселенина, прокальцитонина в диагностике и контроле антибактериальной терапии сепсиса у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	55

Гончарова М.В., Саломашкина В.В., Демидова Е.Ю., Пиеничникова О.С., Луцинина Ю.А., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Сурин В.Л. Молекулярно-генетические основы острой перемежающейся порфирии.....	56
Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Мкртчян А.С., Савченко В.Г. Анапластические крупноклеточные лимфомы взрослых: влияние цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик на результаты лечения (собственный опыт одного института).....	56
Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Ковригина А.М., Рыжикова Н.В., Моисеева Т.Н., Кравченко С.К. Грибовидный микоз: взгляд гематолога.....	57
Грачёв А.Е., Рыжко В.В., Мамонов В.Е., Костина И.Э., Накастов И.М., Грибанова Е.О. Особенности поражения позвонков при множественной миеломе.....	58
Гребенюк Л.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А., Абрамова Т.В., Шишигина Л.А., Клеина И.В., Кузнецова С.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Особенности детекции хромосомных нарушений с вовлечением 3q26 у больных МДС и ОМЛ.....	58
Губина М.В., Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Николаева Е.С., Петрова И.А., Осипова А.А., Морозова Е.В., Рудницкая Ю.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Влияние цитогенетических аномалий пяти прогностических групп на результаты алло-ТГСК у больных МДС.....	59
Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук А.М. Особенности язвенной болезни желудка у больных гемобластозами, получающих полихимиотерапию.....	60
Давыдова Ю.О., Смирнова С.Ю., Гальцева И.В., Сударинов А.Б., Капранов Н.М., Сидорова Ю.В., Гаврилина О.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) методами многоцветной проточной цитометрии и полимерной цепной реакции у пациентов, вошедших в клиническое исследование по протоколу «ALL-2016».....	60
Данилина Т.П., Ковригина А.М., Немченко И.С., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. Дифференциальная диагностика гиперэозинофилий на материале трепанобиоптатов костного мозга.....	61
Докишина И.А., Минаева Н.В., Лагунова О.Р., Зорина Н.А., Исаева Н.В., Шерстнев Ф.С., Поздеев Н.М. Бендамустин в режимах циторедукции и мобилизации стволовых клеток крови при неблагоприятных формах лимфомы Ходжкина.....	62
Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М., Шуплецова И.А., Аль-Ради Л.С., Мангасарова Я.К., Горячева С.Р. Клинические особенности и результаты терапии больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием с наличием участков по типу В-клеточной крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками и/или гистиоцитами.....	63
Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Влияние метотрексата на частоту острой РТПХ при трансплантации от неродственного HLA-совместимого донора при использовании различных источников стволовых клеток.....	63
Дрокова Д.Г., Захарько Е.И., Рыбкина Е.Б., Матохина К.А., Кохно А.В., Двирнык В.Н. Иммунофенотипическое исследование пациентов с бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазией.....	64
Дюков Ф.А., Сидорова Ю.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Бугров И.Ю., Захарько Е.И., Рыбкина Е.Б., Чернова Н.Г., Наумова Е.В. Сравнительный анализ методов проточной цитометрии и ПЦР-исследования для определения Т-клеточной клональности.....	65
Егорова Е.К., Меликян А.Л., Суборцова И.Н., Гилязитдинова Е.А., Синецкина М.Н., Ковригина А.М. Особенности диагностики болезни Кастлемана.....	66
Зайцев Д.А., Гармаева Т.Ц., Опарин А.В., Коновалова А.А., Куликов С.М., Менделеева Л.П. О промежуточных результатах тестовой эксплуатации информационно-аналитической системы «Внутренний портал НМИЦ гематологии для научных сотрудников».....	66
Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Сурин В.Л., Сергеева А.М., Басхаева Г.А., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Савченко В.Г. Определение частоты мутаций в генах семейства RAS (K-RAS, N-RAS), JAK2, CRLF2 у больных Ph-негативными В-ОЛЛ.....	67
Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гаврилина О.А., Смольянинова А.К., Савенко Т.А., Гастян Г.М., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Первый опыт применения высокодозной ПХТ первичной диффузной В – крупноклеточной лимфомы ЦНС.....	68
Зенина М.Н., Шилова Е.Р., Потихонова Н.А., Бессмельцев С.С. Оценка состояния основных показателей эритропоэза у больных апластической анемией/пароксизмальной ночной гемоглобинурией в зависимости от величины ПНГ-клона.....	69
Зеркаленкова Е.А., Лебедева С.А., Казакова А.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Тимофеева Н.М., Барышев П.Б., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Масчан М.А., Ольшанская Ю.В. Молекулярно-генетическая характеристика острых лейкозов с перестройками гена KMT2A у детей от 1 года до 18 лет.....	69
Зозуля Н.И., Воробьев П.А., Жулев Ю.А. Исследование эпидемиологии и качества жизни больных гемофилией в России.....	70
Зотова И.И., Капустин С.И., Грицаев С.В., Майоров П.В., Свистина С.П., Сидорова Ж.Ю., Кробицец И.И., Минеева Н.В., Бессмельцев С.С. Особенности аллельного полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов у больных первичной иммунной тромбоцитопенией.....	70
Иванова Д.Д., Саржевский В.О., Мельничко В.Я., Мочкин Н.Е., Дубинина Ю.Н., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е. Стимуляция лейкопоэза после трансплантации аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток: пегилированная или непегилированная форма колониестимулирующих факторов?.....	71
Казакова И.П., Райс Н.В., Моор Ю.В., Хальзов К.В. Изучение генетических особенностей потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, состоящих регистре ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови».....	72
Кичигина М.Ю., Тумян Г.С., Демина Е. А., Зейналова П.А., Монин И.С., Якимович О.Ю., Тупицина Д.Н., Шихабова З.С. Ингибиторы PD-1 в терапии рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина.....	73
Комков А.Ю., Мирошниченкова А.М., Нугманов Г.А., Зеркаленкова Е.А., Апрелова Е.В., Панферова А.В., Попов А.М., Лебедев Ю.Б., Мамедов И.З., Ольшанская Ю.В., Масчан М.А. Высокочувствительный метод мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лимфобластных лейкозах с помощью технологии массивированного секвенирования.....	74
Кузьминова Е.П., Хамаганова Е.Г., Чапова Р.С. Пятилокусные гаплотипы HLA A-B-C-DRB1-DQB1 в популяции осетин – доноров регистра стволовых клеток.....	75
Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Яковлева Е.В. Горбатенко С.А., Тагета Т., Лаврова П.С., Орел Е.Б., Двирнык В.Н., Гурия Г.Т. Васильев С.А., Зозуля Н.И. Ведение беременности при сочетанной коагулопатии: болезнь Хагемана и мутация Лейден.....	76
Куртов И.В., Шамина М.С., Кузнецова Ю.В., Никулина Н.А., Степанова Т.Ю., Давыдкин И.Л. Антикоагулянтная терапия при тромбофилиях у женщин с первичным бесплодием.....	76
Лихачева Е.А., Кумскова М.А., Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Горгидзе Л.А., Махия С.А., Шутов С.А., Зозуля Н.И. Особенности проведения заместительной терапии у пациентов с болезнью Виллебранда и сопутствующими заболеваниями.....	77
Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Мисюрин А.Е., Ковригина А.М., Кравченко С.К. Медиастинальная лимфома серой зоны.....	78
Миролюбова Ю.В., Стадник Е.А., Стругов В.В., Андреева Т.О., Вирц Ю.В., Никулина Т.С., Толстопятова Е.В., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю. Минимальная остаточная болезнь при хроническом лимфолейкозе – ранний ответ как предиктор хорошего прогноза в первой линии терапии.....	79
Мисюрин В.А., Мисюрин А.Е., Калениченко Д.В., Рудакова А.А., Тихонова В.В., Финашутина Ю.П., Лыжко Н.А., Солопова О.В., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Каримова Е.А., Толстых Т.Н., Маврина Е.С., Яцков К.В., Барышникова М.А., Мисюрин А.В. Связь экспрессии PRAME с иммунофенотипическими характеристиками острых миелоидных лейкозов.....	79
Мисюрин А.Е., Кравченко С.К., Пластинина Л.В., Нестерова Е.С., Магомедова А.У., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Бабаева Ф.Э., Барях Е.А., Воробьев А.И. Подходы к лечению фолликулярной лимфомы с реаранжировками С-Мyc, BCL-2 и/или BCL-6.....	80
Михайлов И.А., Нестерова О.Ю., Абдуллаев А.О., Сударинов А.Б. Полноэкзонные делеции гена ABL1 у больных хроническим миелолейкозом как фактор резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.....	81
Моисеев И.С., Пирогова О.В., Бабенко Е.В., Дарская Е.И., Морозова Е.В., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В. Сравнение монопрофилактики реакции «трансплантат против хозяина» с использованием пост-трансплантационного циклофосфана и профилактики на основе ингибиторов кальциневрина при аллогенной родственной трансплантации костного мозга.....	82
Мотыко Е.В., Мартынкевич И.С., Блау О.В., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Бакай М.П., Цыбакова Н.Ю., Руженкова Ю.С., Клеина Е.В., Павленко Н.Б., Раджабова А.М., Кузеева А.А., Шуваев В.А., Успенская О.С., Волошин С.В., Четкин А.В. Прогностическое значение генетических мутаций у больных острым миелобластным лейкозом: результаты кооперативного исследования гематологических клиник Санкт-Петербурга (Россия) и Шарите (Германия).....	83
Назарова Е.Л., Сарпова М.В., Сухорукова Э.Е., Шардаков В.И., Зотина Е.Н., Докишина И.А., Минаева Н.В. Мутационный статус генов иммунного ответа у больных гемобластозами с наличием del17p13.....	84

<i>Немченко И.С., Цыба Н.Н., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Шухов О.А., Чельшьева Е.Ю., Туркина А.Г.</i> PDGERA-позитивное миелоидное/лимфоидное новообразование: особенности клинико-гематологических проявлений, гистологических и цитогенетических характеристик.....	84
<i>Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Воробьев В.И., Барях Е.А., Мисюрин А.Е., Мангасарова Я.К., Бабаева Ф.Э., Чернова Н.Г., Гемджян Е.Г., Савченко В.Г.</i> Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (аутоГТСКК) в первой ремиссии фолликулярной лимфомы у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты проспективного исследования.....	85
<i>Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Пластилина Л.В., Мангасарова Я.К., Мисюрин А.Е., Бабаева Ф.Э., Воробьев В.И., Марьян Д.С., Барях Е.А., Поляков Ю.Ю., Зейналова П.А., Володичева Е.М., Глозина Н.Н., Савченко В.Г.</i> Ритуксимаб и бендамустин (R-B) в первой линии терапии больных фолликулярной лимфомой. Результаты проспективного многоцентрового исследования.....	86
<i>Никулина О.Ф., Захарько Е.И., Стремехова А.Г., Головкина Л.Л., Цветаева Н.В.</i> Результаты лечения аутоиммунных гемолитических анемий с холодами агглютинидами ритуксимабом (РТМ).....	87
<i>Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П., Савченко В.Г.</i> Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии.....	87
<i>Овечкина В.Н., Морозова Е.В., Бондаренко С.Н., Гиндина Т.Л., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.</i> Роль гипометилирующей терапии у пациентов с миелодиспластическим синдромом перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....	88
<i>Овсянян В.А., Трегубова Е.В., Лучинин А.С., Минаева Н.В.</i> Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков как возможные факторы патогенеза Rh-негативных миелопролиферативных новообразований.....	89
<i>Овчинина Н.Г., Никитин Е.Н., Шишкин А.В.</i> Иммунологические биочипы в диагностике хронического лимфоцитарного лейкоза.....	89
<i>Павлова А.А., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Павлова И.Е.</i> Особенности полиморфизма генов цитокинов при некоторых иммунохимических вариантах множественной миеломы у больных Северо-Западного региона России.....	90
<i>Панферова А.В., Гаськова М.В., Тимофеева Н.М., Солдаткина О.И., Чекунова Ю.Ю., Зеркаленкова Е.А., Казакова А.Н., Калинина И.И., Ольшанская Ю.В., Новикова Г.А., Масчан М.А., Масчан А.А.</i> Молекулярное профилирование детских острых миелобластных лейкозов.....	90
<i>Петрова А.Н., Чельшьева Е.Ю., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Шуваев В.А., Гаврилова Л.В., Милотина Г.И., Высоцкая Л.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Мартынкевич И.С., Голенков А.К., Цыба Н.Н., Куликов С.М., Туркина А.Г.</i> Характеристика группы и предварительные результаты проспективного наблюдения за больными хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ в рамках клинической апробации.....	91
<i>Пирогова О.В., Дарская Е.И., Порунова В.В., Давыдова Е.Е., Бейнарович А.В., Кудяшева О.В., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Афанасьев Б.В.</i> Исследование применения ингибитора PD-1 (ниволумаб) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой.....	92
<i>Подушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Мотыко Е.В., Фоминых М.С., Мартыненко Л.С., Бакай М.П., Клеина Е.В., Руженкова Ю.С., Павленко Н.Б., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Четветкин А.В.</i> Взаимосвязь генетических характеристик опухолевых клеток с клинико-гематологическими проявлениями первичного миелофиброза.....	92
<i>Полянская Т.Ю., Февралева И.С., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Самиев М.С., Мишин Г.В., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю., Королева А.А., Туполева Т.А., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Зоренко В.Ю.</i> Факторы, влияющие на «выживаемость» эндотрофезов у больных гемофилией.....	93
<i>Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Васильева В.А., Дубняк Д.С., Сидорова А.А., Ускова Е.В., Конова З.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Влияние посттрансплантационного циклофосфамида на восстановление Т-клеток памяти у больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....	94
<i>Потапенко В.Г., Козыро В.В., Самородова И.А., Климович А.В., Попова М.О., Михайлова Н.Б., Медведева Н.В.</i> Эффективность режима химиоиммунотерапии «SC-EPOCH-RR» у пациентов с ВИЧ-ассоциированными диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.....	95
<i>Потапенко В.Г., Павлова Л.А., Козыро В.В., Самородова И.А., Климович А.В., Медведева Н.В.</i> Ведение пациентов с холодовой агглютининовой болезнью. Опыт одного центра.....	96
<i>Потапенко В.Г., Первакова М.Ю., Лапин С.В., Титов А.К., Суркова Е.А., Климович А.В., Петрова Н.Н., Чернооккая Н.Ю., Скоробогатова Н.В., Миронова О.П., Потихонова Н.А., Кулибаба Т.Г., Медведева Н.В.</i> Роль общего и гликозилированного ферритина в дифференциальном диагнозе сепсиса и вторичного гемофагоцитарного синдрома.....	96
<i>Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Мельниченко В.Я., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б.</i> Гемотрансфузионная терапия после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.....	97
<i>Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В., Калмыкова О.С., Галузак В.С., Гапонова Т.В.</i> Плазмаферез в качестве второй линии терапии рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов.....	97
<i>Саржевский В.О., Самойлова А.А., Дубинина Ю.Н., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.</i> Оценка безопасности и предварительные данные об эффективности схемы ВeEAC как режима кондиционирования при трансплантации аутологичных периферических стволовых кроветворных клеток для лечения первично-резистентных форм и рецидивов злокачественных лимфом.....	98
<i>Семенова Н.Ю., Ругаль В.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С.</i> Особенности стромального микроокружения костного мозга у больных множественной миеломой с неэффективной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток.....	99
<i>Сидорова Ю.В., Чернова Н.Г., Смирнова С.Ю., Рыжикова Н.В., Никулина Е.Е., Алексенко М.Ю., Синицына М.Н., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.</i> Первые результаты оценки минимальной резидуальной болезни у больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой методом количественной РНОВА Gly17Val аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с LNA-модифицированными праймерами.....	100
<i>Сизикова С.А., Пронкина Н.В., Баторов Е.В., Баторова Д.С., Ушакова Г.Ю., Сергеевичева В.В., Гилевич А.В., Аристова Т.А., Крючкова И.В.</i> Новые возможности диагностики ремиссии и оценки эффективности лечения больных множественной миеломой.....	101
<i>Сиordia Н.Т., Ломаха Е.Г., Бутылин П.А., Богданов К.В., Лисина Е.Г., Сендерова О.М., Силотина А.А., Зарицкий А.Ю.</i> Частота встречаемости и клиническая значимость гиперэкспрессии гена Wt1 у больных миелопролиферативными заболеваниями.....	102
<i>Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Покровская О.С., Фирсова М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г.</i> Продолжительность МОБ-негативного статуса у больных множественной миеломой после ауто-ТГСК.....	102
<i>Соркина Т.В., Аль-Ради Л.С., Чернова Н.Г., Кравченко С.К., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н.</i> Композитные лимфомы. Опыт ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России.....	103
<i>Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.</i> Морфологическая характеристика JAK2-позитивных миелоидных заболеваний из группы миелодиспластический синдром/миелопролиферативное заболевание на материале трепанобиоптатов костного мозга.....	104
<i>Тумян Г.С., Медведевская Е.Г., Леонтьева Е.А., Демина Е.А., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Кокосадзе Н.В., Парамонова Е.Г., Трофимова О.П., Одждарова А.А., Долгушин М.Б.</i> Динамика метаболической активности опухоли по данным позитронно-эмиссионной томографии при интенсивных режимах лечения распространенных стадий классической лимфомы Ходжкина.....	104
<i>Фастова Е.А., Петинати Н.А., Магомедова А.У., Бигильдеев А.Е., Сац Н.В., Кравченко С.К., Дризе Н.И., Савченко В.Г.</i> Клетки-предшественницы стромального микроокружения костного мозга у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой на разных этапах терапевтического воздействия.....	105
<i>Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Бидерман Б.В., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В.; Российская группа исследователей по изучению инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови.</i> Чувствительность к антимикробным препаратам <i>Enterococcus faecium</i> , выделенных из гемокультуры больных с заболеваниями системы крови, в разные периоды исследования. Результаты многоцентрового исследования.....	106
<i>Филипенко М.Л., Поспелова Т.И., Березина О.В., Овчинников В.С., Воронцова Е.Н., Ковынев И.Б., Шебуняева Я.Ю.</i> Потенциальный предиктор эффективности таргетной терапии неходжкинских злокачественных лимфом.....	107
<i>Хаммаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Абдрахимова А.Р., Чапова Р.С., Васюков К.В., Гапонова Т.В., Савченко В.Г.</i> Иммуногенетические дистанции между донорами аллогенных гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и другими российскими и мировыми популяциями.....	108

<i>Цаур Г.А., Мухачева Т.А., Ольшанская Ю.В., Ковалев С.Ю., Солдаткина О.И., Друй А.Е., Сибиряков П.А., Медведев О.Ю., Ригер Т.О., Вержбицкая Т.Ю., Власова А.А., Демина А.С., Стрелова О.В., Аракаев О.Р., Савельев Л.И., Фечина Л.Г.</i> Идентификация и характеристика BCR-ABL1-подобного острого лимфобластного лейкоза у детей.....	109
<i>Чернова Н.Г., Рыбкина Е.Б., Захарько Е.И., Дрокова Д.Г., Двирных В.Н., Звонков Е.Е.</i> Оценка основных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии в дебюте ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.....	109
<i>Шутов С.А., Данишян К.И., Караголян С.Р., Гемдзян Э.Г.</i> Трудности диагностики и хирургические осложнения «маргинальных» форм гемофилии.....	112
<i>Якутик И.А., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Судариков А.Б.</i> Мутации в генах MAP-киназ при волосатоклеточном лейкозе и лимфоме из клеток красной пульпы селезенки.....	112
ТЕЗИСЫ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ	
<i>Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Менделеева Л.П., Грибанова Е.О., Соловьев М.В., Грибанова Е.О., Вотякова О.М., Савченко В.Г.</i> Особенности генетической структуры плазматических клеток в дебюте и прогрессии множественной миеломы.....	113
<i>Андреева А.Ю., Скверчинская Е.А., Гамбарян С.П., Кривченко А.И., Миндужиев И.В., Судницына Ю.С.</i> Конформационное состояние гемоглобина регулирует функциональную активность анионного транспортера эритроцитов человека.....	113
<i>Андреевская Е.А.</i> Анализ заболеваемости множественной миеломой в Забайкальском крае.....	114
<i>Асатрян Т.Т., Зенина М.Н., Бессмельцев С.С.</i> Случай сочетания наследственного сфероцитоза и синдрома Жильбера у одного больного.....	114
<i>Багиров И.А.</i> О возрастной динамике заболеваемости острым лимфобластным лейкозом.....	115
<i>Бадмажапова Д.С., Звонков Е.Е., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Чернова Н.Г., Габеева Н.Г., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Ковригина А.М., Двирных В.Н., Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.</i> Особенности экспрессии антигенов, участвующих в формировании иммунологического синапса, при хроническом лимфолейкозе.....	114
<i>Бакиров Б.А., Байбулатова А.Ф.</i> Выявление предикторов летального исхода у больных гемобластомами при жизнеугрожающих осложнениях.....	115
<i>Белоусов К.А., Митина Т.А., Чуксина Ю.Ю., Голенков А.К., Черных Ю.Б., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Высоцкая Л.Л., Захаров С.Г., Клинушкина Е.Ф., Митин А.Н.</i> Значение иммунофенотипических признаков опухолевых плазмочитов костного мозга и периферической крови в оценке клинического течения множественной миеломы, осложненной локальным опухолевым ростом.....	116
<i>Бидерман Б.В., Чернова Н.Г., Якутик И.А., Нарейко М.В., Звонков Е.Е., Хамаганова Е.Г., Судариков А.Б., Савченко В.Г.</i> Нулевой аллель HLA-A*02:227 в опухолевых клетках у большого периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной (клинический случай).....	116
<i>Бондаренко С.Н., Успенская О.С., Карягина Е.В., Архипова Н.В., Желнова Е.И., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Самородова И.А., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Аюбова Б.И., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В.</i> Сочетание гемтузумаб озогамидина и химиотерапии у больных резистентным острым миелоидным лейкозом.....	117
<i>Боранбаева Р.З., Базарбаева А.А.</i> Лечение ингибиторных форм гемофилии индукцией иммунной толерантности у детей в Республике Казахстан.....	117
<i>Боранбаева Р.З., Базарбаева А.А., Плеханова Т.А.</i> Клинико-генетические характеристики болезни Гоше у детей в Республике Казахстан.....	118
<i>Булиева Н.Б., Морозов С.В.</i> Клинический случай ангиосаркомы правого предсердия.....	118
<i>Булиева Н.Б., Шатилова А.А., Шульгин Е.И., Гисматуллина Е.Р.</i> Оценка эффективности лечения больных множественной миеломой.....	119
<i>Буркитбаев Ж.К., Абдрахманова С.А., Садуакасова Д., Жибурт Е.Б.</i> Группы крови в Республике Казахстан.....	120
<i>Васильев С.А., Мазуров А.В., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соколова М.А., Двирных В.Н., Пантелеев М.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С.</i> Синдром «серых» тромбоцитов в сочетании с антифосфолипидным синдромом (описание клинического случая).....	120
<i>Васильева В.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Дубняк Д.С., Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Конова З.В., Домонова Э.А., Матосова С.В., Штулина О.Ю., Савченко В.Г. и СИС 930.</i> Геморрагический цистит как осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....	120
<i>Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А.</i> Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма, состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при антрациклиновой кардиомиопатии у пациентов различных возрастных групп.....	121
<i>Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Агеева Т.А., Максимов В.Н.</i> Пример «двух-ударного» механизма канцерогенеза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.....	121
<i>Габеева Н.Г., Беляева А.В., Королева Д.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Савченко В.Г.</i> Успешный опыт терапии агрессивной В-клеточной лимфомы с сочетанной перестройкой генов <i>c-MYC</i> и <i>BCL-6</i> («double-hit»-DHL) с поражением молочной железы.....	122
<i>Габеева Н.Г., Королева Д.А., Ковригина А.М., Звонков Е.Е.</i> Успешный опыт лечения медиастинальной лимфомы серой зоны.....	122
<i>Габеева Н.Г., Королева Д.А., Смольянинова А.К., Беляева А.В., Татарникова С.А., Бадамжапова Д.С., Чернова Н.Г., Лапин В.А., Звонков Е.Е.</i> Первый опыт лечения больных первичной медиастинальной лимфомой по протоколу R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH.....	122
<i>Габеева Н.Г., Королева Д.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Савченко В.Г.</i> Успешный опыт терапии большого генерализованной non-GCB диффузной В-крупноклеточной лимфомы по протоколу R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом.....	123
<i>Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Лукьянова И.А., Басхаева Г.А., Зарубина К.И., Савченко В.Г.</i> Оценка необходимости выполнения позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸ F-ФДГ для подтверждения ремиссии заболевания у больных острыми лимфобластными лейкозами с остаточным экстрамедуллярным образованием на протоколах OLL-2009 или OLL-2016.....	123
<i>Гавриш А.Ю., Бирюкова Л.С., Полеводова О.А., Денисова Е.Н., Галстян Г.М.</i> Тактика антикоагуляции при проведении заместительной почечной терапии у больного тяжелой формой гемофилии А.....	124
<i>Галстян Г.М., Полеводова О.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В.</i> Модифицированный тест для определения активного фибриногена методом тромбозластографии.....	124
<i>Гармаева Т.Ц., Коновалова А.А., Зайцев Д.А., Стаценко Т.П., Менделеева Л.П.</i> Оценка динамики количественных и качественных наукометрических показателей научной деятельности по данным международных (Web of Science/Scopus) и российской (РИНЦ) реферативных баз научного цитирования.....	125
<i>Гиришова Л.Л., Будаева И.Г., Горюнова Е.Н., Вабищевич Р.И., Петров А.В., Кулемина О.В., Алексеева Ю.А., Иванов В.В., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Замоева Д.Б., Миролюбова Ю.В., Богданов К.В., Писоцкая О.С., Никулина Т.С., Зарицкий А.Ю.</i> Эффективность применения терапии «FLAG» у больных рецидивным и рефрактерным острым миелобластным лейкозом.....	125
<i>Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Митина Т.А., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Клинушкина Е.Ф., Белоусов К.А., Козарко И.Н., Захаров С.Г., Караулов А.В., Козарко Б.С., Марына С.А.</i> Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным, измеряемым парапротеином.....	126
<i>Горгидзе Л.А., Галстян Г.М., Пустовойт Я.С., Гемдзян Э.Г., Кравченко С.К.</i> Разработка дифференциально-диагностической шкалы для выявления больных с впервые возникшими приступами острой порфирии.....	126
<i>Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Клебанова Е.Е., Моисеева Т.Н.</i> Опыт применения леналидомидом при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме.....	127
<i>Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Рыжикова Н.В.</i> Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов: клинико-иммунофенотипические характеристики и роль иммунотерапии.....	127
<i>Горенкова Л.Г., Манасарова Я.К., Клебанова Е.Е., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Кравченко С.К.</i> Терапия рецидивов/рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.....	128
<i>Горячева С.Р., Спирина В.А., Аль-Ради Л.С., Сорокина Т.В., Шерстнев А.А., Обухова Т.Н., Моисеева Т.Н.</i> Безопасность ибрутинива в лечении пациентов группы высокого риска с В-клеточным хроническим лимфолейкозом.....	128
<i>Губанова М.Н., Серба И.К., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С., Жибурт Е.Б.</i> Эволюция переливания крови в многопрофильной клинике.....	129

Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Ройтман Е.В., Степанова Т.Ю., Наумова К.В., Мордвинова Е.В. Истинная полицитемия в сочетании с артериальной гипертензией: прогностические признаки течения заболевания.....	129
Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К., Степанова Т.Ю., Кривова С.П., Осадчук А.М., Данилова О.Е., Азафонова О.В. Влияние эндотелиальной дисфункции на смертность ВИЧ-инфицированных больных.....	130
Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Гальцева И.В., Капранов Н.М., Троицкая В.В., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Детекция минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии у пациентов, включенных в многоцентровое исследование по лечению Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу «ALL-2016».....	130
Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Васильева В.А., Королева О.М., Конова З.В., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Факторы, ассоциированные с высокой вероятностью повторной госпитализации у больных острыми лейкозами в течение первого года после трансплантации аллогенных стволовых клеток от неродственного донора.....	131
Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Якимов Е.Н., Скверчинская Е.А., Баллозек М.Ф., Гамбарян С.П., Кривченко А.И., Миндукиев И.В. Функциональное состояние тромбоцитов онкологических больных при химиотерапии, включающей применение антрациклинов и таксанов.....	131
Долгих Т.Ю., Дьячкова Ю.А. Исследование клеточных популяций костномозгового микроокружения у больных хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом в динамике химиотерапии.....	132
Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Спирина В.А. Опыт применения ниволумаба у пациентов с резистентным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина.....	132
Дудина Г.А., Донецкова А.Д., Литвина М.М., Митин А.Н. Анализ экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при миелодиспластическом синдроме.....	133
Ефремова Е.В., Фоминых М.С., Матвиенко О.Ю., Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Шуваев В.А., Папаян Л.П., Волошин С.В. Нарушения гемостаза при миелофиброзе.....	133
Заммиева Д.Б., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Бабенечкая Д.В., Ильина Н.А., Ломаца Е.Г., Зарицкий А.Ю. Описание случая успешного лечения чистой красноклеточной аплазии ритуксимабом («Ацеллбия») у больной хроническим миелолейкозом после повторной АВО-несовместимой аллогенной родственной гаплоидентичной трансплантации костного мозга.....	134
Захаров С.Г., Голенько А.К., Мисюрин В.А., Катаева Е.В., Барышников М.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Клинушкина Е.Ф., Белоусов К.А., Финашутин Ю.П., Мисюрин А.В. Изменение уровня экспрессии генов основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза у больных с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом в процессе RFC-терапии.....	134
Зверева О.Н. Макроглобулинемия Вальденстрема у населения Европейского Севера.....	135
Зеркаленкова Е.А., Илларионова О.И., Лебедева С.А., Казакова А.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Тимофеева Н.М., Барышев П.Б., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Масчан М.А., Попов А.М., Ольшанская Ю.В. Экспрессия NG2 и перестройки гена KMT2A при острых лейкозах у детей.....	135
Зеркаленкова Е.А., Лебедева С.А., Казакова А.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Тимофеева Н.М., Барышев П.Б., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Масчан М.А., Ольшанская Ю.В. Случай острого миелоидного лейкоза с транслокацией t(11;16)(q23;q24)/KMT2A- <i>USP10</i>	135
Казарина Е.В., Столяревич Е.С., Рехтина И.Г. Морфологические признаки обратимости диализзависимой почечной недостаточности у пациентов с миеломной нефропатией.....	136
Калинина Н.Ю., Бражкина Т.И., Рафикова Ю.Э., Рогачкова Е.Н., Крылова Н.Н., Акулова А.Н., Куликова Л.Н., Миронова Н.А. Опыт применения препарата Экулизумаб у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией в Ивановской области.....	136
Калинина Н.Ю., Бражкина Т.И., Рогачкова Е.Н., Крылова Н.Н., Акулова А.Н., Куликова Л.Н. Реабилитация больных гемофилией с нарушением функции суставов.....	137
Калинина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Потаниникова Е.В., Аравина О.Р. Эффективность коррекции хронической постгеморрагической железодефицитной анемии у женщин с внутренним эндометриозом.....	137
Капранов Н.М., Челышева Е.Ю., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., Петрова А.Н., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. Взаимосвязь субпопуляций НК-клеток с уровнем минимальной остаточной болезни у больных хроническим миелолейкозом после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ.....	137
Катаева Е.В., Голенько А.К., Чуксина Ю.Ю., Клинушкина Е.Ф., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Белоусов К.А., Захаров С.Г. Эффективность применения ингибитора брутотинкиназы ибрутиниб у рецидивных/резистентных больных хроническим лимфолейкозом.....	138
Каторкина Е.С., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Профилактика нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза и прогрессирования синдрома венозного полнокровия малого таза у женщин с климактерическим синдромом.....	138
Киселев И.В., Силин А.П., Капорская Т.С., Сараева Н.О., Ребриков А.Н., Петрова Л.М., Хороших О.В., Киселева Н.В., Мишарина Н.П., Пелявин Л.Я., Лавишук А.М. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении множественной миеломы у больных Иркутской области.....	139
Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурьяев В.В., Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С. Инфекции кровотока у больных гемобластомами и совершенствование методов их ранней лабораторной диагностики.....	139
Кислицына М.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Моисеева Т.Н., Савченко В.Г. Эффективность использования олигонуклеотида DSP30 и интерлейкина-2 для выявления aberrантного кариотипа у больных хроническим лимфолейкозом.....	140
Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Березина О.В., Башарова Р.Р., Агакишиев М.М., Гришинова А.Ю., Воронина Е.В., Перепечеева М.Л. Цито-морфологические и эпигенетические характеристики гемопоэза при мелкоклеточных неходжкинских злокачественных лимфомах.....	140
Ковынев И.Б., Таирова С.А., Семиренко С.И., Агакишиев М.М., Березина О.В., Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Травин М.А., Михно И.П., Мезит Е.В., Колесникова М.А. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика неходжкинских злокачественных лимфом, диагностируемых в г. Новосибирске и Новосибирской области.....	141
Колесникова М.А., Сенькова А.В., Березина О.В., Овчинников В.С., Агакишиев М.М., Поспелова Т.И., Зенкова М.А. Значение WST-теста и иммунофенотипа бластных клеток как способа оценки чувствительности опухолевых клеток к даунорубину <i>in vitro</i> при острых миелоидных лейкозах.....	141
Кондратьева Ю.А., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Нарейко М.В., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Арутюнян Н.К., Гальцева И.В., Дроков М.Ю., Савченко В.Г. Клинико-лабораторная характеристика и течения множественной миеломы у больных моложе 40 и старше 60 лет.....	142
Конова З.В., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластомами.....	142
Коржова С.М., Ковригина А.М., Джулакян У.Л. Диагностика первичных В-клеточных лимфом селезенки на материале трепанобиоптатов костного мозга на дооперационном этапе.....	143
Королева Д.А., Звонков Е.Е., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Сударинов А.Б., Бидерман Б.В., Галстян Г.М., Белыева А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Лимфома из клеток мантис с мутацией гена TP53, описание клинического случая.....	143
Королева О.М., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.П., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Попова Н.Н., Конова З.В., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Савченко В.Г. Влияние резидуального хвойского кровотока в костном мозге на эффективность химиотерапии с трансфузией лимфоцитов донора в аплазии после курса у больных с рецидивом острого миелоидного лейкоза после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....	144
Кострома И.И., Жернякова А.А., Балашова В.А., Запreeва И.М., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Четкин А.В., Грицаев С.В. Проллиферативный потенциал гемопоэтических стволовых клеток аутоаллотрансплантата больных множественной миеломой.....	144
Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В., Запreeва И.М., Тиранова С.А., Сельцер А.В., Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Четкин А.В., Грицаев С.В. Влияние леналидомида, назначаемого в индукционном периоде, и интенсивности режима мобилизации на объем заготавливаемых CD34+ клеток у больных множественной миеломой.....	145
Красикова П.С., ИONOва Т.И., Кучма Г.Б., Никитина Т.П., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. Качество жизни больных хроническим миелолейкозом при длительной терапии ингибиторами тирозинкиназ.....	145

Красильникова А.Е., Котова Е.С., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Результаты лечения больных острым промиелоцитарным лейкозом с использованием триоксида мышьяка и полностью трансретиноевой кислоты.....	146
Кробицец И.И., Минеева Н.В., Богданова И.О., Четектин А.В. Диагностическое значение прямого антиглобулинового теста для выявления аутоантител у пациентов с анемией.....	146
Кузьяева А.А., Шмидт А.В., Кувшинов А.Ю., Гарифуллин А.Д., Чубукина Ж.В., Сельцер А.В., Балашова В.А., Грицаев С.В., Запиреева И.М., Волошин С.В., Четектин А.В., Абдулкадыров К.М. Применение немилосупрессивного метода мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфолифферативными новообразованиями.....	147
Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Дибиргаджиев И.Г., Чабаева Ю.А., Паровичникова Е.Н. Комплексная система регистрации и учета больных заболеваниями системы крови.....	147
Ладыгина Е.А., Гаврилина О.А., Зарубина К.И., Басхаева Г.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Мониторинг концентрации нормальных иммуноглобулинов у больных острым лимфобластным лейкозом на протоколах российской исследовательской группы.....	148
Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Куликовский А.А., Тищенко И.А., Галайко М.А., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милотина Г.И., Гаврилова Л.В., Дашеева Е.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М. Результаты терапии и выживаемость больных хроническим миелолейкозом, принимавших участие в международном популяционном исследовании EUTOS, Population-Based Study.....	148
Лепков С.В., Суборцева И.Н., Зейналова П.А., Тумян Г.С., Семенова А.А., Кокосадзе Н.В., Коломийцев О.А., Рябухина Ю.Е., Курпрышина Н.А., Эттингер О.А., Борисовская С.В., Урманцева О.М., Иващенко Р.А., Никитин И.Г. Резистентность вируса гепатита В у больных лимфомами.....	149
Лепков С.В., Суборцева И.Н., Зейналова П.А., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Семенова А.А., Кокосадзе Н.В., Захаров О.Д., Лазарев И.Е., Иванова В.Л., Коломийцев О.А., Рябухина Ю.Е., Курпрышина Н.А., Эттингер О.А., Борисовская С.В., Урманцева О.М., Иващенко Р.А., Никитин И.Г. Вирусный гепатит С и лимфома из клеток маргинальной зоны: клиника, диагностика и лечение.....	149
Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Состояние эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев при применении карбогенопрофилактики у беременных высокого риска преэклампсии.....	150
Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В. Клиническое значение генетических тромбофилий при неразвивающейся беременности.....	150
Лужнова Н.Н., Сараева Н.О., Капорская Т.С., Силин А.П., Желтовский Ю.В., Новожиллов А.В., Киселев И.В., Романова Е.В., Ребриков А.Н., Петрова Л.М., Кустанович М.А., Грекина М.И., Лыскова В.А., Малошкينا Е.С., Кузема Е.С. Опыт применения ромиплостима в качестве подготовки к оперативному вмешательству у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, описание клинических случаев.....	151
Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Парамонов И.В. Прогностическое значение суррогатных маркеров на фоне современной терапии больных множественной миеломой.....	151
Лучкин А.В., Паровичникова Е.Н., Кожно А.В., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г. Синхронное течение хронического лимфолейкоза и миелодиспластического синдрома: описание клинического случая.....	152
Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Маслова Л.М., Нечунаева И.Н., Таирова С.А., Мельникова Е.В., Глушеникова Н.Ю., Обгольц Ю.Н. Роль приверженности больного хроническим миелолейкозом к лечению таргетными препаратами.....	152
Мальшиева Ю.В., Тихомирова И.А., Васильев А.А. Показатели гемостаза и реологические свойства крови при злокачественных новообразованиях молочной железы.....	153
Мальчевский Ю.Е., Рагимов А.А. Применения аппаратного плазмафереза в лечении больных с сердечной недостаточностью и нарушениями в системе гемостаза.....	153
Манасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Ковригина А.М., Кравченко С.К. Экстрамедиастинальное поражение у больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой: особенности клинического течения.....	154
Маркова И.В., Швецов А.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Имплантируемые системы постоянного венозного доступа как способ повышения эффективности лечения пациентов раннего возраста с гемофилией А при различных терапевтических подходах.....	154
Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Значение состояния гемостаза у беременных с генитальным эндометриозом.....	155
Матюхина К.А., Захарько Е.И., Рыбкина Е.Б., Дрокова Д.Г., Обухова Т.Н., Двирных В.Н. Морфологические и иммунофенотипические особенности костного мозга у больных ОМЛ t(8;21).....	155
Медведовская Е.Г., Тумян Г.С., Леонтьева Е.А., Демина Е.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Парамонова Е.Г. Биологические факторы прогноза при распространенных стадиях классической лимфомы Ходжкина.....	156
Мезит Е.В., Маслова Л.М., Нечунаева И.Н., Агеева Т.А., Травин М.А., Михно И.П., Поспелова Т.И. Структура заболеваемости лимфомой Ходжкина в г. Новосибирске.....	156
Меликан А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Сударинов А.Б., Макарик Т.В., Абдуллаев А.Б., Ковригина А.М., Трацевская Т.В. Клинические особенности ЭТ и ПМФ в зависимости от типа мутации CALR.....	157
Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И., Семёнова Н.Ю., Хмельницкая Н.М. Болезнь Кастлемана: гистологические варианты, РОEMS-синдром и продуктивный плазмоклеточный васкулит.....	157
Михалева М.А., Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Мартынкевич И.С. Случай успешного применения таргетных лекарственных препаратов в лечении пациентки с неходжкинской лимфоцитарной лимфомой и миелодиспластическим синдромом.....	157
Михальцова Е.Д., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Звонков Е.Е., Кравченко С.К., Васильева В.А., Попова Н.Н., Дубняк Д.С., Королева О.М., Конова З.В., Усикова Е.В., Сидорова А.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в лечении больных неходжкинскими лимфомами.....	158
Моор Ю.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Клиентоориентированное донорство как главный фактор совершенствования обеспечения медицинских организаций Новосибирской области безопасными компонентами крови.....	158
Моор Ю.В., Хальзов К.В., Гольшикова О.С., Поспелова Т.И., Гребенюк А.А. Повышение эффективности процессов медицинского освидетельствования доноров в Новосибирском клиническом центре крови.....	159
Моторин Д.В., Заммоева Д.Б., Бадаев Р.Ш., Бабенецкая Д.В., Ильина Н.А., Алексеева Ю.А., Анчукова Л.В., Зарицкий А.Ю. Случай успешного лечения прогрессии лимфомы Ходжкина после гапло-ТГСК посредством использования брентуксимаба в комбинации с инфузиями донорских лимфоцитов.....	159
Назарова Е.Л., Докшина Е.Н., Докшина И.А., Минаева Н.В., Сухорукова Э.Е., Кривокрытова Т.В., Шардаков В.И. Корреляция различных типов свободных легких цепей с полиморфизмом генов иммунного ответа при множественной лимфоме.....	160
Накостоев И.М., Рыжко В.В., Варламова Е.Ю., Обухова Т.Н., Грачев А.Е., Данилина А.М., Канаева М.Л., Новикова А.А., Грибанова Е.О. Терапия больных множественной миеломой из группы высокого риска.....	160
Нарейко М.В., Менделеева Л.П., Сурин В.Л., Сергеева А.С., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Генетические аномалии у первичных пациентов с множественной миеломой и их влияние на результаты лечения.....	161
Никитин Е.Н. Опыт лечения острого промиелоцитарного лейкоза.....	161
Никитин Е.Н., Ипатова Н.Г. Профилактическое лечение больных гемофилией.....	162
Овсепян В.А., Трегубова Е.В., Минаева Н.В. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации ксенобактериальных ксенобиотиков как возможные факторы патогенеза и выживаемости при хроническом миелолейкозе.....	162
Омарова К.О., Тулебаева А.Б. О результатах и проблемах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями в Республике Казахстан.....	163
Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Коробова А.Г., Федорова А.В., Грибанова Е.О., Савченко В.Г. Применение антибиотиков при колонизации слизистой оболочки кишечника неферментирующими бактериями у больных острыми лейкозами.....	163
Очирова О.Е. Эффективность таргетной терапии Руксолитинибом Rh-негативных миелолифферативных заболеваний в условиях реальной клинической практики.....	164

Очирова О.Е. Эффективность длительной таргетной терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии в условиях реальной клинической практики.....	164
Пивник А.В., Петренко А.А., Марьина С.А. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга в сочетании с М-градиентом: обзор литературы и собственные данные по 10 больным.....	165
Пискунова И.С., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н., Куликов С.М., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Савченко В.Г. Структура и значение цитогенетических перестроек у взрослых больных Rh-негативным острым лимфобластным лейкозом.....	165
Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Нестерова Е.С., Бабаева Ф.Э., Сычевская К.А., Судариков А.Б., Куликов С.М., Кравченко С.К. Поражение костного мозга при фолликулярной лимфоме 3-го цитологического типа.....	166
Поляков А.С., Носков Я.А., Тыренко В.В. Превентивная интерферонотерапия Rh-негативных миелопротиферативных новообразований.....	166
Попонина Е.А., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Парамонов И.В. Ассоциация HLA-специфичностей классов I, II с иммунохимическими вариантами множественной миеломы.....	167
Поспелова Т.И., Березина О.В., Нечунаева И.Н., Ковынев И.Б., Маслова Л.М., Мишенин А.В., Шамаева Г.В., Бурундукова М.В., Мельникова Т.В., Обгольц Ю.Н., Глушенкова Н.Ю., Мельниченко Е.В., Колесникова М.А., Войтко М.С. Структура терапии хронического миелолейкоза в Новосибирске.....	167
Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Ауентшилос А.И., Мирошников П.Н., Дубровин А.В. Значение мониторинга остаточной концентрации дженерика Иатиниба при хроническом миелолейкозе.....	168
Потапенко В.Г., Киселев В.Н. Парепротейн-ассоциированная демиелинизирующая полинейропатия. Клиническое наблюдение применения ритуксимаба.....	168
Прасолов Н.В., Водолаская Т.В., Щербакова О.В., Соболева О.А. Преодоление гепаринорезистентности.....	168
Прасолов Н.В., Щербакова О.В., Водолаская Т.В. Правило «моста» для пациентов, находящихся на длительной терапии пероральными антикоагулянтами в приоперационном периоде.....	169
Проскурнина Е.В., Созарукова М.М., Дудина Г.А. Свободно-радикальная функция нейтрофилов при миелодиспластическом синдроме: новые диагностические и прогностические параметры.....	169
Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Мельниченко В.Я., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Различия концентратов тромбоцитов, переливаемых в многопрофильной клинике.....	170
Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я., Жибурт Е.Б. Восстановление гемопоэза после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от количества клеток CD34 ⁺ CD38 ⁻	170
Рахманкулова З.К., Абрамов В.Ю., Проскурнина Е.В. Определение уровня окислительного стресса в тромбоцитарном концентрате при хранении как способ оценки его качества.....	171
Романенко Н.А., Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Зенина М.Н., Чететкин А.В. Роль некоторых провоспалительных цитокинов в генезе анемии при злокачественных заболеваниях лимфатической ткани.....	171
Романенко Н.А., Жижулева Л.Ю., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Зенина М.Н., Чететкин А.В. Оценка качества жизни при анемии у больных гемобластомами.....	172
Рыбкина Е.Б., Захарько Е.И., Дрокова Д.Г., Матохина К.А., Купрышина Н.А., Шолохова Е.Н., Двирник В.Н. Редкий случай острого лейкоза смешанного фенотипа лимфоидной и мегакариобластной направленности.....	172
Самарина С.В., Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Росин В.А., Федоровская Н.С., Ванеева Е.В., Осипова Е.С., Грицаев С.В. Клинико-гематологические маркеры прогноза ответа на терапию первой линии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.....	173
Самарина С.В., Назарова Е.Л., Росин В.А., Федоровская Н.С., Грицаев С.В. Иммуногистохимические прогностические факторы ответа на терапию первой линии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.....	173
Сергеевичева В.В., Крючкова И.В., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А., Баторова Д.С., Аристова Т.А., Пронкина Н.В., Меняева Е.В., Филимонов П.Н., Соловьева Т.И., Моисеева Т.Н. Случай лейкомоидной реакции после вакцинации от желтой лихорадки.....	174
Сердюк О.Д., Кравцова И.В., Кучерявых Л.В., Латыпова С.Г., Макаева Е.В., Персиянова Н.В., Суфиянов В.М., Филиппова О.Е., Яскульский Д.А., Шатохин А.В., Шевченко Н.П. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Успешный опыт терапии.....	175
Сердюк О.Д., Яскульский Д.А., Макаева Е.В., Кравцова И.В., Филиппова О.Е., Персиянова Н.В., Латыпова С.Г., Голуб О.М. Безопасность и эффективность терапии препаратом брентуксимаб ведотин у больных лимфомой Ходжкина.....	175
Сидорова А.А., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Михальцова Е.Д., Васильева В.А., Попова Н.Н., Усикова Е.В., Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Факторы риска отторжения и неприживления трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми лейкозами.....	176
Сидорова Ю.В., Сычевская К.А., Чернова Н.Г., Рыжикова Н.В., Смирнова С.Ю., Городецкий В.Р., Наумова Е.В., Звонков Е.Е., Судариков А.Б. Применение метода ПЦР для определения Т-клеточной клональности при подозрении на Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.....	177
Синицына М.Н., Ковригина А.М., Чернова Н.Г. Морфологические и иммуногистохимические особенности ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы.....	177
Скверчинская Е.А., Якимов Е.Н., Добрыль И.А., Судницкая Ю.С., Баллозек М.Ф., Миндюкеев И.В., Кривченко А.И. Функциональный статус эритроцитов онкологических больных при химиотерапии, включающей применение антрациклинов и таксанов.....	178
Смирнова С.Ю., Коржова С.М., Цветаева Н.В., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М., Никулина Е.Е., Никулина О.Ф., Судариков А.Б. В-клеточная клональность у больных аутоиммунной гемолитической анемией.....	178
Смирнова С.Ю., Паровичникова Е.Н., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Бидерман Б.В., Киселева П.В., Гаврилина О.А., Глинщикова О.А., Абакумова А.В., Ахмерзаева З.Х., Басхаева Г.А., Чаббаева Ю.В., Куликов С.М., Судариков А.Б. Клиренс минимальной остаточной болезни в процессе лечения взрослых больных Rh OLL1 по протоколу OLL1-2009.....	179
Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Хамаганова Е.Г., Абакумова А.В., Урыбин И.Ю., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Судариков А.Б. Ассоциация генов HLA-DR с развитием аутоиммунной гемолитической анемии.....	179
Смолянинова А.К., Габеева Н.Г., Беляева А.В., Татарникова С.А., Королева Д.А., Звонков Е.Е. Химиотерапии по схеме R-B у больных MALT-лимфомой: собственный опыт применения.....	180
Смолянинова А.К., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е. Применение позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/Т) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) при первичном обследовании и оценке эффективности терапии при первичной лимфоме костей.....	180
Смолянинова А.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е., Цейтлина М.А., Гемджан Э.Г., Татарникова С.А., Королева Д.А., Звонков Е.Е. Первичная лимфома костей: 10-летние результаты проспективного исследования в одной клинике.....	181
Смолянинова А.К., Габеева Н.Г., Татарникова С.А., Беляева А.В., Королева Д.А., Звонков Е.Е. Результаты пилотного исследования эффективности эскалации химиотерапии у больных MALT-лимфомой группы высокого риска.....	181
Соболева О.А., Прасолов Н.В., Соркина О.М., Меликян А.Л., Данищян К.И. Иммунная тромбоцитопения: обеспечение гемостаза для выполнения спленэктомии при глубокой тромбоцитопении.....	182
Соколова М.А., Васильев С.А., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соловьева Т.И., Двирник В.Н., Орел Е.Б., Марголин О.А., Кумар Раджу, Пивник А.В., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н. Диагностическое значение мутации JAK2V617F для больных Rh-негативными миелопротиферативными заболеваниями с тромбозом абдоминальных вен.....	200
Соловкова Н.Р., Сараева Н.О., Капорская Т.С. Эффективность лечения больных множественной миеломой в Иркутской области.....	182
Соловьева А.А., Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Мамонов В.Е., Хоменко В.А., Лукина Е.А. Опыт диагностики и лечения костно-суставного туберкулеза у пациента с болезнью Гоше типа I.....	182
Солодовник А.А., Мкртчян А.С., Мисторин В.А., Вотякова О.М., Якимович О.Ю., Рябухина Ю.Е., Кичигина М.Ю., Медведевская Е.Г., Володина О.М., Антипова А.С., Заводнова И.З., Семенова А.А., Аракелян Г.Р., Ширин А.Д., Коломейцев О.А., Османов Е.А., Мисторин А.В. Прогностическое значение экспрессии раково-тестикулярных генов у больных множественной миеломой.....	183

Судницина Ю.С., Баллузек М.Ф., Миндукиев И.В., Кривченко А.И. Функциональный статус эритроцитов онкологических больных при химиотерапии, включающей применение антрациклинов и таксанов.....	183
Судницина Ю.С., Гамбарян С.П., Гончаров Н.В., Миндукиев И.В., Кривченко А.И. Эритроциты человека способны импортировать аммоний при повышении его концентрации во внеклеточной среде.....	184
Султанова Г.Г., Багирова А.А., Рахимов Н.Р., Николаевич Л.Н. Действие некоторых макролидных антибиотиков <i>in vitro</i> на стойкость эритроцитов и пролиферацию и метаболизм злокачественных клеток.....	184
Суслин С.А., Шеиунова Р.А., Давыдкин И.Л. Болезни крови у взрослого населения: распространенность и смертность.....	185
Таурова С.А., Березина О.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. Цитогенетическая диагностика при индолентных лимфомах Городского гематологического центра г. Новосибирска.....	185
Татарникова С.А., А.К. Смольянинова, У.Л. Джулакян, Н.Г. Габеева, Е.Е. Звонков Применение химиотерапии по схеме R-EPOCH/R-HMA с ауто-ТГСК у большого лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки. Описание клинического случая.....	186
Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Жернакова Е.В., Овчинникова М.А. Оценка эффективности профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности высокоочищенным ревазопротектором диосмином методологическими стандартами доказательной медицины.....	186
Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мартынова Н.В. Диагностическая значимость стандартной коагулограммы в оценке степени тяжести преэклампсии.....	187
Тихомиров Д.С., Демин М.В., Бидерман Б.В., Глинщикова О.С., Туполева Т.А., Сударииков А.Б., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. Проведение лабораторного бэк-трекинга при расследовании случаев вероятного инфицирования реципиентов донорской крови и/или костного мозга.....	187
Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Никулина Е.Е., Меликян А.Л., Сударииков А.Б. Сравнительная характеристика методов детекции мутаций экзона 9 гена CALR.....	188
Февралева И.С., Сысоева Е.В., Цветаева Е.П., Никулина О.Ф. Сударииков А.Б. Выявление наиболее часто встречающихся маркеров болезни Вильсона-Коновалова с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции.....	188
Федотов Е.А., Чемис А.Г., Писецкий М.М., Вартикян А.А., Фетисов О.А., Мамонов В.Е. Поражение длинных трубчатых костей у больных множественной миеломой, показания к оперативному лечению и его особенности.....	189
Федык О.В., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Дубинина Ю.Н., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е. Особенности мобилизации периферических стволовых клеток кроветворной ткани перед проведением аутологичной трансплантации у больных лимфопролиферативными заболеваниями.....	189
Феохтистова Е.П., Наумова И.Н., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Сафонова Т.И., Вахрушева М.В., Двирных В.Н. Анализ результатов исследований свойств эритроцитов у пациентов с подозрением на наследственный сфероцитоз.....	190
Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Дейнеко Н.Л., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г. Молекулярно-биологические параметры опухолевого субстрата у больных множественной миеломой, осложненной экстрамедуллярной плазмочитомой.....	191
Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Дейнеко Н.Л., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г. Особенности морфологии костного мозга больных множественной миеломой с костной и экстрамедуллярной плазмочитомой.....	191
Фок Е.М., Гамбарян С.П., Миндукиев И.В. Липополисахарид ингибирует агрегацию тромбоцитов механизмом, независимым от активации PKA и PKG.....	192
Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Совпадение по гену HLA-DPB1 при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-идентичного донора.....	192
Хрульнова С.А., Коробова А.Г., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Детекция генов резистентности у изолятов <i>Enterobacteriaceae</i> с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.....	193
Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Стрелова О.В., Савельев Л.И., Аракаев О.Р., Фечина Л.Г. Прогностическое значение качественного и количественного определения химерного транскрипта ETV6-RUNX1 при остром лимфобластном лейкозе у детей.....	193
Чемоданов И.Г., Аверьянов Е.Г., Татаринова А.Ю., Кожемяко О.В., Жибурт Е.Б. Бенч-маркинг переливания крови в субъектах Российской Федерации.....	194
Чернова Н.Г., Бадмажпаова Д.С., Беляева А.В., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гребенюк Л.А., Звонков Е.Е. Комбинация брентуксимаба ведотина и модифицированной программы NHL-BFM 90 в терапии 1-й линии нодальной анапластической крупноклеточной, ALK-негативной лимфомы.....	194
Чернова Н.Г., Сидорова Ю.В., Синецкая М.Н., Рыбкина Е.Б., Рыжикова Н.В., Двирных В.Н., Ковригина А.М., Сударииков А.Б., Звонков Е.Е. Сравнение методов детекции поражения костного мозга при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме.....	195
Чернова Н.Г., Синецкая М.Н., Сидорова Ю.В., Соболева Н.П., Ковригина А.М., Сударииков А.Б., Двирных В.Н., Звонков Е.Е. Кожные проявления ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.....	195
Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П., Марьина С.А., Сидорова Ю.В., Синецкая М.Н., Двирных В.Н., Куликов С.М., Туполева Т.А., Звонков Е.Е. Сравнительный анализ серологических маркеров герпесвирусных инфекций и количественных иммуноглобулинопатий у больных в дебюте ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.....	196
Черных Ю.Б., Голенков А.К., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Захаров С.Г., Клинушкина Е.Ф., Рыбалкина Е.Ю., Шушинов С.С. Влияние интенсивности экспрессии гена LRP на непосредственный противоопухолевый ответ и общую выживаемость больных множественной миеломой на бортезомибосодержащем лечении.....	196
Чечулова А.В., Капустин С.И., Сорока В.В., Каргин В.Д., Солдатенков В.Е., Чечулов П.В. Ассоциация аллельного полиморфизма генов TPA и PAI-1 с риском венозных тромбозомболических осложнений у пациентов молодого возраста, проживающих в Северо-Западном регионе России.....	197
Швецов А.Н., Маркова И.В., Лазарев А.А., Гончарова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Осложнения при использовании имплантируемых систем длительного венозного доступа у больных гемофилией А раннего возраста с и их коррекция.....	197
Шпакова В.С., Кривченко А.И., Пантелеев М.А., Гамбарян С.П., Рукояткина Н.И. Ингибиторы BCL-2 белков, вызывающие апоптоз в тромбоцитах, блокируют их активацию.....	197
Шуплецова И.А., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н., Дорохина Е.И. Иммунофенотипические особенности опухолевого субстрата больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием в дебюте заболевания.....	198
Шуплецова И.А., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н., Дорохина Е.И. Особенности гисто- и иммуногистоархитектоники у больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием в дебюте заболевания.....	198
Шутов С.А., Данилян К.И., Караголян С.Р., Зозуля Н.И., Прасолов Н.В., Шутова А.С. Протокол Fast-track/ERAS при абдоминальных операциях у больных тяжелой формой гемофилии.....	199
Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Петрова А.Н., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Абдуллаев А.О., Сударииков А.Б., Цыба Н.Н. 5-Летние результаты пилотного исследования: «Ранняя индукционная терапия и мониторинг больных хроническим миелолейкозом согласно современным рекомендациям».....	199
Яковлева Е.В., Сурич В.Л., Демидова Е.Ю., Лихачева Е.А., Кумскова М.А., Горгодзе Л.А., Коняшина Н.И., Зозуля Н.И. Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII: зависимость фенотипа от генотипа.....	200
Соколова М.А., Васильев С.А., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соловьева Т.И., Двирных В.Н., Орел Е.Б., Марголин О.А., Кумар Раджу, Пивник А.В., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н. Диагностическое значение мутации JAK2V617F для больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями с тромбозом абдоминальных вен.....	200

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Азимова М.Х., Галстян Г.М., Гапонова Т.В. Дроков М.Ю., Дубинкин И.В., Журавлев В.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТРАНСФУЗИЙ КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ, ПОДВЕРНУТЫХ ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125165, Москва, Россия

Вступление. Инактивация патогенов (ИП) позволяет повысить инфекционную и иммунологическую безопасность трансфузий концентрата тромбоцитов (КТ). Применение ИП исключает необходимость рентгеновского облучения (РО) КТ, однако не известно влияние ИП на функциональную полноценность и клиническую эффективность КТ.

Цель работы – сравнить эффективность и безопасность трансфузий КТ, подвергнутых ИП и РО.

Материалы и методы. Сбор тромбоцитов проводили в дозе 5×10^{11} , суспендировали в 100% донорской плазме. Часть полученных после этого КТ ($n = 105$) подвергали РО в дозе 25–30 Гр (КТРОплазма), другую часть ($n = 205$) на 2-й день после заготовки и получения отрицательных тестов на гемотрансмиссивные инфекции обрабатывали по технологии INTERCEPT Blood System Platelet (амотосален + ультрафиолетовое облучение спектром А) для инактивации патогенов в КТ(ПРКТ)плазма). Для лечения и профилактики геморрагического синдрома (1–2-я степень по шкале ВОЗ) КТ переливали 106 больным (мужчин 58, женщин 48, возраст 17–83, медиана 36 лет) гематологическими заболеваниями, из них 28 больных апластической анемией, 60 – острым лейкозом, 18 – лимфо-пролиферативными заболеваниями и с тромбоцитопенией. Эффективность трансфузий КТ оценивали по скорректированному приросту тромбоцитов через 1 ч (СПТ1) и 24 ч (СПТ24), а также по увеличению максимальной амплитуды (МА) на ТЭГ через час после трансфузии (МА1). Безопасность трансфузий оценивали по числу случаев нежелательных посттрансфузионных реакций в течение 24 ч. Критериями клинической эффективности трансфузии считали: СПТ1 более 7,4 расчетных единиц

(РЕ), СПТ24 более 4,8 РЕ, МА1 ≥ 44 мм. При терапевтических трансфузиях оценивали также уменьшение выраженности или прекращение геморрагического синдрома.

Результаты и обсуждение. Всего проанализировано 310 трансфузий КТ (163 профилактических, 147 терапевтических), у 1 больного было от 2 до 11 (медиана 2) трансфузий. Тромбоциты в крови у больных до профилактических трансфузий были выше чем до терапевтических ($18 \times 10^9/\text{л}$ против $14 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,029$). Не было значимых различий в частоте эффективных терапевтических и профилактических трансфузий КТ между группами КТРОплазма и ПРКТплазма. При сравнении терапевтических и профилактических трансфузий ПРКТплазма и КТРОплазма выявлен значимо высокий СПТ1 после трансфузий КТРОплазма, что объясняется потерей клеток в процессе ПИ. Хотя СПТ1 после профилактических и терапевтических трансфузий ПРКТплазма был значимо ниже, он соответствовал критериям эффективности трансфузий. Не выявлено достоверных различий после профилактических и терапевтических трансфузий между трансфузиями ПРКТплазма и КТРОплазма по параметрам СПТ24, МА1 (см. таблицу). Уменьшение выраженности геморрагического синдрома после трансфузий ПРКТплазма достигнуто в 78 (86%) из 91 случаев, а после КТРОплазма – в 51 (84%) из 61 случая. Не было значимых различий в частоте нежелательных посттрансфузионных реакций между группами КТ (соответственно 3 и 2 случая).

Заключение. КТ после ПИ обладают равной эффективностью с КТ, подвергнутых РО.

Эффективность трансфузий КТ

Параметр	Профилактические трансфузии; $n = 163$		Терапевтические трансфузии; $n = 147$		p
	ПРКТ _{плазма}	КТ _{РОплазма}	ПРКТ _{плазма}	КТ _{РОплазма}	
Эффективные трансфузии, %	63	54	55	72	
СПТ1, РЕ	$16 \pm 7,1$	$19,2 \pm 8,7$	$19,6 \pm 9,0$	$11,8 \pm 5,8$	0,02
СПТ24, РЕ	$20 \pm 9,2$	$22,5 \pm 12,8$	$13,3 \pm 8,9$	$13,9 \pm 8,1$	0,4
МА, мм	$62,2 \pm 8,5$	$60 \pm 8,5$	$61,3 \pm 9,9$	$60,9 \pm 12,7$	0,3

Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Чабаева Ю.А., Зотина Е.Н., Гаврилова Л.В.,
Приступа А.С., Вопилина Н.А., Борисенкова Е.А., Куликов С.М.

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТА ВКЛЮЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В 5 РЕГИОНАХ РФ ПО ДАННЫМ ИЗ РЕГИСТРА ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА «ОЛЛ-2009»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия; ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, Рязань, Россия; ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ГБУЗ Тамбовской области «Тамбовская областная клиническая больница имени В.Д. Бабенко», 392000, г. Тамбов, Россия; ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», 248007, г. Калуга, Россия; ГБУЗ Республики Мордовии «Республиканская клиническая больница N4», 430032 г. Саранск, Россия

Вступление. Клинические исследования являются основой для создания оптимальных программ лечения острых лейкозов (ОЛ) и играют несомненную роль в улучшении долгосрочных результатов лечения пациентов с ОЛ. В нескольких зарубежных исследованиях факт включения больных ОЛ в клинические исследования значимо позитивно влиял на показатели их общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с теми, кто в исследова-

ния не был включен [1,2]. В России данные о влиянии включения в клинические исследования на эффективность терапии больных ОЛ отсутствуют.

Цель работы – оценка ОВ больных в зависимости от варианта ОЛ и от включения в клинические исследования в 5 регионах РФ по данным из Регистра острых лейкозов и клинического проспективного исследования ОЛЛ-2009.

Материалы и методы. За 3,8 года исследования (с 01.04.2013 по 31.12.2016) в регистр ОЛ были включены 333 больных (184 женщины и 149 мужчин) из 5 областей РФ (Калужская, Кировская, Рязанская, Тамбовская и республика Мордовия). В исследование ОЛЛ-2009 был включен 351 больной.

В Регистр ОЛ были включены 251 (75,3%) больных ОМЛ, 58 (17,4%) – ОЛЛ, 19 (5,7%) – ОПЛ, недифференцированный вариант ОЛ был установлен у 2 (0,6%), не удалось верифицировать вариант ОЛ у 3 (1%) больных. Медиана возраста 59 (17–85) лет, у больных ОЛЛ 38 (16–80) лет, ОПЛ – 51 (21–79) год.

Результаты и обсуждение. 3-летняя ОВ всех больных ОЛ составила 28% (медиана 11 мес): больных ОМЛ – 20% (медиана 8,4 мес), ОЛЛ – 47% (медиана 27,6 мес), ОПЛ – 55% (медиана 3 мес). ОВ больных ОМЛ в зависимости от возраста составила 26% (до 60 лет), 23% (от 60 до 70 лет) и 10% (старше 70 лет); $p = 0,4$. ОВ больных ОМЛ в зависимости от включения/не включения в клинические исследования была равна 40 и 16% соответственно ($p = 0,19$). У больных ОПЛ отмечены крайне высокие показатели летальности на первых этапах лечения. ОВ больных

ОЛЛ ($n = 22$), включенных в протокол «ОЛЛ-2009», и в регистр ОЛ составила 58%. У больных, формально не включенных в исследование ОЛЛ-2009, но пролеченных в соответствии с этим протоколом ($n = 20$), 3-летняя ОВ была незначительно ниже – 47%, чем у больных, включенных в исследование ($p = 0,68$).

Заключение. Отмечена высокая ранняя летальность больных ОПЛ. Эффективность терапии больных ОМЛ практически не зависит от возраста, хотя при адекватном лечении и строгом следовании современным протоколам, у больных в возрасте до 60 лет она должна быть существенно выше. Это говорит о неадекватности терапевтических подходов при лечении пациентов «из популяции», т.е. вне клинических исследований. Сравнение больных, включенных в исследование ОЛЛ-2009 и не включенных, но пролеченных по протоколу, продемонстрировало хорошую воспроизводимость протокола и его долгосрочную эффективность. При анализе результатов терапии больных ОЛЛ, включенных в клиническое исследование ОЛЛ-2009, было показано, что Центр, где проводилось лечение, явился независимым прогностическим фактором значимо влияющим на показатели ОВ.

Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О. Савченко В.Г.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ВО ВРЕМЯ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Больным, у которых в дебюте острого лейкоза (ОЛ) развились жизнеугрожающие состояния, не всегда удается выполнить программу химиотерапевтического лечения. Влияние перенесенных критических синдромов на отдаленные результаты лечения ОЛ неизвестны.

Цель работы – оценить результаты лечения больных с впервые выявленными острыми лейкозами, у которых развились угрожающие жизни осложнения, потребовавшие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены все больные с впервые выявленными ОЛ, поступившие в ФГБУ НМИЦ гематологии (ранее ГНЦ) МЗ РФ с 01.01.2013 по 01.01.2016. Больные были разделены на две группы: 1-я группа – больные, у которых во время индукции ремиссии развились жизнеугрожающие состояния, потребовавшие перевода в ОРИТ; 2-я группа – больные, которые не нуждались в переводе в ОРИТ. В обеих группах регистрировали демографические показатели, вариант ОЛ, оценивали краткосрочный и долгосрочный результаты лечения, также в группе больных, переведенных в ОРИТ, регистрировали причину и структуру критических синдромов. При анализе данных использовали методы описательной статистики и анализ выживаемости по методу Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование включены 131 больной ОЛ, из них – 64 (48,8%) больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 19 (14,5%) острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ), 48 (36,6%) острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В ОРИТ были переведены 26 (41%) из 64 больных ОМЛ, 2 (11%) из 19 ОПЛ, 7 (16,6%) из 48 больных ОЛЛ, всего – 35 (26,7%) из 131 больного ОЛ. Причинами перевода в ОРИТ были: острая дыхательная недостаточность (ОДН) (51,4%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (17,7%), септический шок (СШ) (11,4%), у 19,5% больных – прочие причины (жизне-

угрожающие аритмии, тумор-лизис-синдром, геморрагический шок). В ОРИТ структура критических синдромов изменилась: ОДН была – у 74,3%, СШ – у 34,3%, ОНМК – у 20,1% больных (у одного больного могли быть более одного критического синдрома). Умерли в ОРИТ 11 (31,5%) из 35 больных, ни один больной во время индукции ремиссии не умер в отделении гематологии. Таким образом, ранняя летальность в группе больных ОЛ составила 8,4% (или 6,8% среди больных, кому было начато лечение), этот показатель ниже, в сравнении с другими центрами, где проводится лечение ОЛ, вероятнее всего это связано с наличием специализированного отделения интенсивной терапии [1]. Среди больных, успешно выписанных из ОРИТ, в последующем, на первых этапах лечения отклонение от протокола было у 16 (48,5%) из 35 больных. Среди 96 больных, которые не были госпитализированы в ОРИТ, отклонение от протокола было у 35% больных ($p > 0,05$). Среди больных, которые были выписаны из ОРИТ ремиссия достигнута в 66%, а среди больных, которые не поступали в ОРИТ у 75% ($p > 0,05$). Медианы общей выживаемости между больными, которые были выписаны из ОРИТ (29,4 мес), и теми, кому госпитализация в ОРИТ не понадобилась (32,2 мес), значимо не различались ($p = 0,86$).

Выводы:

1. В дебюте острого лейкоза угрожающие жизни состояния развились у 26,7% больных ОЛ, а среди больных ОМЛ – в 41% случаев;
2. Смертность среди больных ОЛ, у которых в дебюте заболевания возникли угрожающие жизни состояния, составляет 35 или 8,4% среди всех больных с впервые выявленными острыми лейкозами;
3. У больных, переживших угрожающие жизни состояния, в 48,5% случаев потребовалась модификация химиотерапии;
4. Медиана общей выживаемости у больных ОЛ, госпитализированных в ОРИТ не отличалась значимо от больных, которым перевод в ОРИТ не потребовался.

Барabanщикова М.В., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Власова Ю.Ю., Байков В.В., Бархатов И.М., Дарская Е.И., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В.

РОЛЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ ПОДГОТОВКИ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ VCR-AVL-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Постполицитемический (пост-ИПМФ), посттромбоцитемический (пост-ЭТМФ), первичный миелофиброз (ПМФ) и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН) относят к VCR-AVL-негативным заболеваниям с поражением стеловых клеток крови.

Цель нашего исследования – оценка влияния таргетной терапии на результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стеловых клеток (алло-ТГСК) при миелофиброзе (МФ) и МДС/МПН.

Материалы и методы. Мы провели сравнительный анализ в трех группах больных: МДС/МПН и МФ, которые получали консервативную терапию до алло-ТГСК и больных МФ с пред- и посттрансплантационной терапией руксолитинибом. В исследование включены 40 больных с медианой возраста 49 (30–61) с диагнозом МФ: 3 – пост-ЭТМФ, 6 – пост-ИПМФ, 20 – ПМФ, МДС/МПН – 11 (7 – ХММЛ, 1 – аХМЛ, 3 – МДС/МПН-неклассифицируемое). Во всех случаях режим кондиционирования состоял из флударабина 180 мг/м², бусульфана 8–10 мг/кг. Про-

филактика РТПХ включала антитимоцитарный глобулин (AT-GAM 60 мг/кг или тимоглобулин 5 мг/кг) и такролимус и мофетил микофенолат у 24 больных МФ и МДС/МПН. 16 больных МФ получали руксолитиниб 30–45 мг/сут как минимум 3 мес перед алло-ТГСК до -1 дня и 10–15 мг с +5 дня по +100 день и посттрансплантационный циклофосамид 50 мг/кг в +3, +4 дни. В этой группе стабилизация заболевания достигнута у 11 больных, прогрессирование у 1, клиническое улучшение у 4 согласно критериям ELN. Все больные МДС/МПН находились в активной фазе заболевания на момент трансплантации. Алло-ТГСК выполняли от неродственного (29), родственного (7) и гаплоидентичного (4) донора. Периферические стволовые клетки крови в качестве источника трансплантата применяли у 29 больных, костный мозг у 11. Медиана содержания CD34⁺-клеток/кг – $6,5 \times 10^6$ (1,4–11,9).

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 13,7 (3,6–126,1) мес. Приживление трансплантата наблюдалось у 30 больных. Частота первичного неприживления была существенно выше у больных МДС/МПН (54%), чем у больных МФ (16%); $p = 0,014$. Все больные МДС/МПН с неприживлением умерли в результате инфекции

(8) или прогрессирования заболевания (2). Острая РТПХ 2–4-й степени и хроническая РТПХ наблюдалась у 33 и 50% больных МФ и МДС/МПН, получавших консервативную терапию до алло-ТГСК и у 26 и 33% больных МФ с терапией руксолитинибом в анамнезе ($p = ns$). Частота тяжелого сепсиса была значимо выше в группе больных МДС/МПН (63%), чем больных МФ (24%); $p = 0,029$. Частота токсического гепатита 3–4-й степени и веноокклюзионная болезнь печени составила 21 и 12% у пациентов без терапии руксолитинибом и 13% в случае лечения руксолитинибом. 2-летняя общая выживаемость значимо не различалась среди больных МФ и МДС/МПН в группе консервативной терапии и составила 38% против 18%, ($p = 0,195$), но была значительно выше у больных МФ, получавших руксолитиниб (93% против 38%); $p = 0,011$.

Заключение. По результатам нашего небольшого исследования общая выживаемость больных МДС/МПН и МФ, получавших консервативную терапию, не различалась. Вместе с тем применение ингибиторов JAK1/JAK2 в пред- и посттрансплантационном периоде может существенно улучшить результаты алло-ТГСК при МФ. Более крупные исследования могли бы подтвердить данное предположение.

Бигильдеев А.Е.¹, Пилунов А.М.², Логачева М.Д.³, Федотова А.В.³, Касьянов А.С.⁴, Петинати Н.А.¹, Сац Н.В.¹, Суринов В.Л.¹, Артюхов А.С.⁵, Дризе Н.И.¹

КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия;

² Биологический факультет, кафедра иммунологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия;

³ НИИ физико-химической биологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия;

⁴ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, 119991, г. Москва, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия;

Вступление. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) представляют собой гетерогенную по пролиферативному и дифференцировочному потенциалам клеточную популяцию. Эти клетки участвуют в регенерации костной и хрящевой ткани. Для эффективного применения этих клеток в качестве средства клеточной терапии необходимо знать структуру клонального состава МСК и характер изменений, происходящих в ней с течением времени.

Цель работы – установить структуру клонального состава МСК человека и проследить за его динамикой, маркируя клетки лентивирусными векторами, несущими генетические штрих-коды (ШК).

Материалы и методы. Создана библиотека самоинактивирующихся лентивирусных векторов ($n = 671$), в которой каждая вирусная частица содержит генетический ШК. МСК были получены из костного мозга 6 здоровых доноров. По 10^5 МСК каждого донора на нулевом пассаже (P0) были заражены библиотекой лентивекторов. При каждом пассировании культуры по 10^5 клеток переносили в следующий пассаж, 120 клеток клонировали в 96-лучные планшеты по 1 клетке на лунку в среде αMEM с 10% ЭТС и 5 нг bFGF, а из оставшихся клеток каждого пассажа выделяли ДНК. Эту ДНК

использовали для анализа эффективности заражения МСК, определяя среднее количество провирсов в расчёте на один диплоидный геном (VCN) с помощью цифровой капельной ПЦР. Эту же ДНК использовали для установления репертуара и представленности каждого ШК в общей клеточной популяции с помощью метода глубокого секвенирования на платформе Illumina. Из клеточных колоний-клонов выделяли ДНК и определяли штрих-коды с помощью секвенирования по методу Сэнгера. Подсчитывали эффективность клонирования и маркирования клоногенных клеток. Клональный состав МСК на каждом пассаже культуры анализировали, сравнивая клоны между собой по составу ШК.

Результаты и обсуждение. Разработанный метод маркирования МСК является эффективным. На P1 культуры $76 \pm 6\%$ клеточных клонов содержали маркеры. Этот процент значительно не изменялся на протяжении всех исследованных четырех пассажей МСК. Маркирование снижало пролиферацию клеток, что выражалось в уменьшении суммарной клеточной продукции в 1,4 раза к P3 в маркированных МСК по сравнению с контрольными МСК. На P1 МСК VCN находился в диапазоне 7–35. VCN снижался до 4–6 на P2, 2–5 на P3 и 1–3 на P4. Анализ ШК в клеточных клонах показал, что популяция МСК поликлональна. На каждом пассаже преобладают клоны с невысоким пролиферативным потенциалом (ПП). Доля клонов с большим ПП не превышает 5–10%, все они обнаружены только на P1 (рис. 1). При пассировании культуры её состав меняется вследствие истощения ПП большинства клеток. Только 2 из 458 проанализированных маркированных клеточных клонов выявлялись более чем на одном пассаже. Результаты глубокого секвенирования подтвердили данные об изменении клонального состава МСК. Со временем в культуре снижается доля ШК, вносящих существенный вклад (с 8 до 1%), и наоборот, увеличивается доля ШК, вносящих незначительный вклад в общую популяцию (с 10 до 20%) (рис. 2). Максимальный вклад ШК в общий пул составляет 1–2%, что соответствует 3000–6000 клеткам. Медиана вклада ШК находится на уровне 0,1%, что соответствует 300 клеткам. Основная популяция МСК состоит из клеточных клонов, не превышающих по размеру 500 клеток.

Заключение. Показано, что популяция МСК поликлональна и в основном состоит из небольших клеточных клонов, проделавших не больше 9 делений. Клональный состав МСК существенно изменяется при пассировании культуры. Уже на 2–3 пассаже истощаются клетки, обладающие высоким ПП. Вследствие этого, для клинического применения МСК с целью регенерации костной и хрящевой ткани целесообразно использовать ранние пассажи культуры.

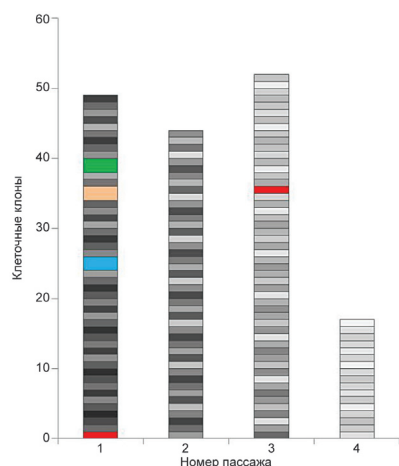


Рис. 1. Динамика изменений клонального состава МСК (донор D254).

Серым отмечены клоны, встретившиеся один раз за всё время наблюдения. Цветным – клоны, встретившиеся более одного раза.

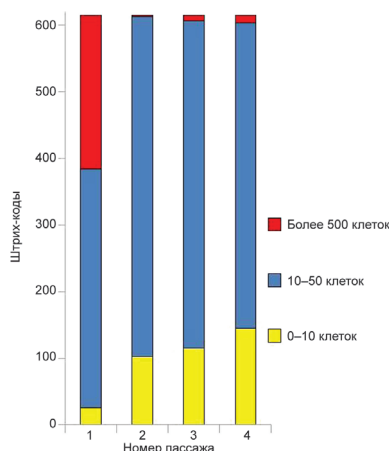


Рис. 2. Динамика изменения вклада штрих-кодов в общую популяцию МСК (донор D250).

По оси ординат – абсолютное количество штрих-кодов, обладающих вкладом, соответствующим указанному количеству клеток.

Боженко В.К., Шишкин А.М., Киселева Я.Ю., Кулинич Т.М.

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Разработка технологии получения и клинического использования CAR модифицированных лимфоцитов, а также лимфоцитов, трансфицированных генами «естественных» Т-клеточных рецепторов, аффинных к опухолевому или вирусному или другим целевым эпитопам является одним наиболее актуальных направлений современной биотехнологии и биомедицины. В настоящем сообщении суммируется информация по современным тенденциям в разработке генетических конструкций искусственного Т-клеточного рецептора, специфичного к опухолевым антигенам, отработке технологии получения генно-модифицированных лимфоцитов и доклиническая проверка их эффективности.

Рассматриваются результаты собственных работ по созданию панели генетических конструкций Т-клеточного рецептора, включающие различные варианты внутриклеточной последовательности на

основе генов CD8, CD28, CD137 и CD247 и варианты внеклеточной, распознающей части =- моноклональных scFv моноклональных антител мыши к различным опухолевым антигенам человека. Приводятся результаты анализа специфической цитотоксичности лимфоцитов, трансформированных плазмидами, содержащими гены химерных рецепторов в отношении антиген позитивных и антиген негативных клеточных линий, а также результаты по исследованию торможения роста опухоли in vivo на экспериментах с ксенотрансплантатами. Приводятся также результаты по исследованию фармакокинетики CAR-конструкций.

Работа поддержана грантом Министерства образования и науки РФ №14.Н08.11.0018.

Бондаренко С.Н.¹, Паровичникова Е.Н.², Масчан А.А.³, Баранова О.Ю.⁴, Шелехова Т.В.⁵, Доронин В.А.⁶, Мельниченко В.Я.⁷, Капланов К.Д.⁸, Успенская О.С.⁹, Соколов А.Н.², Мякова Н.В.³, Моисеев И.С.¹, Дарская Е.И.¹, Смирнова А.Г.¹, Быкова Т.А.¹, Аюбова Б.И.¹, Самородова И.А.¹, Бабенко Е.В.¹, Бархатов И.М.¹, Гиндина Т.Л.¹, Кулагин А.Д.¹, Афанасьев Б.В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ БЛИНАТУМОМАБА ПРИ ОСТРОМ В-ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, Россия;

⁶ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения Москвы», 129301, г. Москва, Россия;

⁷ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, Россия;

⁸ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», 400138, г. Волгоград, Россия;

⁹ Ленинградская областная клиническая больница, 194291, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Результаты терапии пациентов с положительной минимальной остаточной болезнью (МОБ⁺), рецидивами и рефрактерным течением острого В-лимфобластного лейкоза (Р/РОЛЛ), особенно после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), остаются неудовлетворительными. Возможности химиотерапии (ХТ) исчерпаны, что обуславливает необходимость использования новых методов терапии. Блинатумомаб является генно-инженерным антителом, активатором Т-клеток, биспецифичным по отношению к CD19 и CD3. Блинатумомаб помогает преодолеть резистентность к ХТ и может использоваться как до, так и после ТГСК за счет низкой токсичности.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность Блинатумомаба при МОБ⁺ и Р/РОЛЛ.

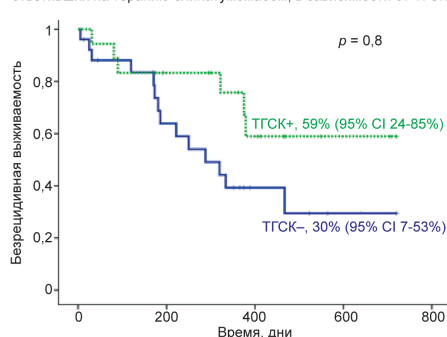
Материалы и методы. В исследование включено 59 больных из 10 гематологических центров РФ с CD19⁺ОЛЛ. Медиана возраста составила 28 (18–62) лет. К В1 варианту относились 15 больных, ВП – 37, ВШ – 18, 1 больной имел ОЛ со смешанным фенотипом (В/миело). В рецидиве находилось 35 больных, из них 4 в комбинированном: костный мозг (КМ) и экстрамедуллярное поражение (ЭМ) (Р1 – 14, РП – 14, РШ – 7), первично-рефрактерных – 2 и МОБ⁺ – 22. Количество бластных клеток КМ менее 50% выявлено у 18 больных, а более 50% – у 19 больных. Медиана МОБ составила 0,35 (0,01–7%). Блинатумомаб получили до ТГСК 42(71%) больных, после ТГСК 17(29%). ТГСК (родственные – 5, неродственные – 10, гапло – 3, ауто – 2) проведена после терапии Блинатумомабом 20(34%) больным, из них у 3 – повторная алло-ТГСК. У 9 больных после алло-ТГСК Блинатумомаб использовали в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ). Общее количество курсов Блинатумомаба составило от 1 до 7 (медиана 2).

Результаты и обсуждение. В группе МОБ⁺ негативный статус получен у 20(91%) больных. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 25(68%), в том числе 18 (72%) из них МОБ⁻: 13(57%) больных при Р/РОЛЛ после ХТ, 12(86%) после алло-ТГСК. Частота достижения ПР была выше в группе больных с количеством бластных клеток менее 50% – у 14(78%) из 18 против 11 (58%) из 19. По-

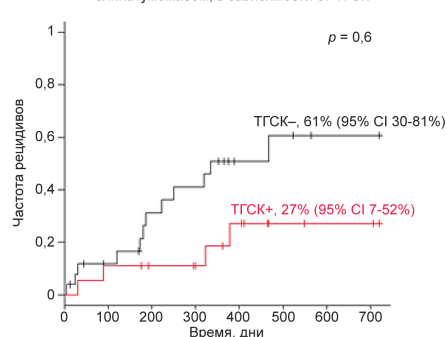
сле терапии Блинатумомабом у 3 больных отмечалась ЭМ прогрессия ОЛЛ. Рецидив ОЛЛ наблюдался у 16(36%) больных: МОБ⁺ у 1, КМ у 11, ЭМ у 3, комбинированный у 1 больного. В группах МОБ⁺ и Р/РОЛЛ 2-летняя безрецидивная выживаемость (2БРВ) составили 62%(95%ДИ 35–89%) и 28%(95%ДИ 6–50%) соответственно. В группах МОБ⁺ и Р/РОЛЛ 2-летняя частота рецидивов (2ЧР) составили 38%(95%ДИ 4–60%) и 53%(95%ДИ 25–74%), соответственно. В зависимости от проведения или не проведения ТГСК после терапии Блинатумомабом 2БРВ и 2ЧР составили 59% (95%ДИ 24–85%) против 30%(95%ДИ 7–53%); $p = 0,08$ и 27%(95%ДИ 7–52%) против 61%(95%ДИ 30–81%) соответственно; $p = 0,06$. Токсичность: гематологическая 3-й степени и более (нейтропения, тромбоцитопения) наблюдалась у 15(25%) больных, печеночная 3-й степени и более – у 5(8%), неврологическая у 11(19%), синдром «высвобождения цитокинов» наблюдался у 4(7%). У 54(92%) больных токсические явления были обратимы, у 5(8%) больных терапия была прекращена досрочно. Только у 1 пациента после Блинатумомаба в сочетании с ИДЛ развилась оРТПХ (кожа, 3-й степени).

Заключение. Блинатумомаб в лечении МОБ⁺ и Р/РОЛЛ показал высокую эффективность и приемлемую токсичность. Частота достижения ПР выше при лечении Блинатумомабом Р/РОЛЛ после алло-ТГСК.

Безрецидивная выживаемость пациентов ОЛЛ, ответивших на терапию блинатумомабом, в зависимости от ТГСК



Частота рецидивов при ОЛЛ, ответивших на терапию блинатумомабом, в зависимости от ТГСК



Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Мамаев Н.Н., Дарская Е.И., Бархатов И.М.,
Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В.

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТГСК НА ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БОЛЬНЫХ ОМЛ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения остро-го миелобластного лейкоза (ОМЛ). Развитие рецидива после алло-ТГСК является наиболее частой причиной неудач лечения. Проведение иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-биологического исследований в дебюте заболевания дает возможность определения минимальной остаточной болезни (МОБ) в ремиссии (ПР) ОМЛ с целью определения прогноза и выбора адекватной терапии.

Цель работы – оценить влияние наличия МОБ у больных ОМЛ перед алло-ТГСК на результаты лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 195 больных за период 2012–2016 гг. Медиана возраста составила 36 (18–70) лет. Медиана наблюдения составила 23 (23–467) мес. Статус заболевания перед алло-ТГСК: ПР1 – 148 (76%) больных, ПР2 – 47 (24%) больных. Согласно молекулярно-генетической классификации к группе низкого риска относились 31 (17%) больной, среднего риска – 119 (59%), высокого риска – 45 (24%) больных. МОБ не определялась (МОБ⁻) у 155 (80%) больных. Положительный результат МОБ (МОБ⁺) перед алло-ТГСК был у 40 (20%) больных, из них мутации t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 у 3 больных, inv(16)(p13.1q22); CBFB-MYH11 – у 2, t(15;17)(q22;q21); PML-RARa – у 1, t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KTM2A – у 2, NPM1 – у 2, FLT3-ITD – у 4; гиперэкспрессия: WT1 – у 8, EVI1 – у 1 больного; МОБ⁺ методом проточной цитометрии выявлен у 18 больных, медиана 0,4% (0,13–3,9).

Результаты и обсуждение. При однофакторном анализе безрецидивная выживаемость (БРВ) после алло-ТГСК в ПР1 МОБ⁻ составила 67%, а при МОБ⁺ 54%; $p = 0,03$, тогда как у больных в ПР2 при МОБ⁻ составила 57%, и соответственно при МОБ⁺ – 33%; $p = \text{нд}$. Частота реци-

дивов (ЧР) в ПР1 МОБ⁻ 22%, а при МОБ⁺ – 36%, тогда как в ПР2 МОБ⁻ 17%, а при МОБ⁺ 66%. При миелоаблативном кондиционировании БРВ и ЧР после алло-ТГСК в ПР1 не зависели от уровня МОБ: при МОБ⁻ 70% и при МОБ⁺ 64% и соответственно 17 и 23%. Тогда как при проведении кондиционирования редуцированной интенсивности, БРВ была выше, а ЧР ниже у больных МОБ⁻: 67% против 50%; $p = 0,03$ и 50 и 23%; $p < 0$. МОБ⁺ отрицательно влияла на БРВ и ЧР при использовании костного мозга в качестве трансплантата: МОБ⁻ 76% по сравнению с МОБ⁺ 53 и 47% по сравнению с 24%; $p = 0,03$, а при алло-ТГСК периферической крови разница БРВ и ЧР была недостоверна: 66% против 57% и 23% против 25%. Цитогенетическая группа риска (средний и высокий) и донор (родственный и неродственный) не влияли на БРВ и ЧР: 74% против 63% и 47% против 38%, 16% против 19% и 59% против 63%; 68% против 57% и 65% против 42%, 20% против 29% и 29% против 58%. При отсутствии хронической РТПХ (хРТПХ) БРВ и ЧР были лучше у больных МОБ⁻ 64% против 52%; $p = 0,01$ и 34% против 44%; $p = 0,03$. У больных с хРТПХ разница в обеих группах была незначима: 70% против 80% и 17% против 20%. При проведении многофакторного анализа влияние на ЧР оказал статус заболевания (МОБ⁺/МОБ⁻) (ОР 2,3; 95%ДИ 1,1–4,9; $p = 0,03$) и наличие хРТПХ (да/нет) (ОР 0,3; 95%ДИ 0,2–1; $p = 0,05$). БРВ была хуже при МОБ⁺ (ОР 1,8; 95%ДИ 1–3,5; $p = 0,05$).

Заключение. Необходимо проведение иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-биологического исследований в дебюте заболевания для возможности мониторинга МОБ в ремиссии ОМЛ. При ОМЛ наличие МОБ негативно влияет на БРВ и ЧР после алло-ТГСК. Статус МОБ⁺ перед алло-ТГСК является показанием для интенсификации режима кондиционирования.

Бутина Е.В., Попонина Е.А., Максимов О.Д., Коряковцева Т.А., Караваева А.В.,
Минаева Н.В., Парамонов И.В., Зайцева Г.А.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АЛЛОАНТИТЕЛА К ЭРИТРОЦИТАМ У БОЛЬНЫХ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Вступление. Основной задачей иммуногематологического обследования реципиентов является предотвращение гемолитических посттрансфузионных осложнений путем подбора совместимых доноров аллоиммунизированным больным. Выявление у пациентов панагглютинирующих (полиспецифических) антител, реагирующих со всеми тест-эритроцитами при скрининге, существенно осложняет проведение подбора доноров.

Цель работы – определить частоту встречаемости неспецифических антител к эритроцитам у пациентов гематологической клиники, дать оценку вероятности подбора совместимых доноров эритроцитов для аллоиммунизированных больных.

Материалы и методы. Изучены результаты скрининга и идентификации антител, подбора доноров эритроцитов у 3132 пациентов с заболеваниями системы крови. Лабораторные исследования проводились с использованием оборудования и реактивов фирм BioRad (США) и DIAGAST (Франция).

Результаты и обсуждение. Панагглютинирующие антитела обнаружены у 93 больных, что составило 3% от всех обследованных пациентов гематологической клиники. Необходимо подчеркнуть, что никто из больных не получал лекарственных препаратов, основанных на моноклональных антителах, реагирующих с CD на поверхности эритроцитов. Наиболее часто полиспецифические антитела выявлялись у больных множественной миеломой (ММ) (9,5%), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) (5,3%), лимфомой Ходжкина (3,5%). Анти-

тела реагировали с собственными эритроцитами у 73 (78,5%) больных (положительная прямая проба Кумбса). Клинико-лабораторные признаки гемолитической анемии наблюдались у 19 больных, из них у 14 больных ХЛЛ (у 53,8% пациентов с панагглютинами), у 5 больных лимфомой Ходжкина (31,3%). Сложности при определении АВО-принадлежности, связанные с панагглютинацией стандартных эритроцитов, возникли у 6 (6,5%) больных. У 64 (68,8%) больных антитела перестали выявляться через 1–8 мес после первого определения (медиана 2 мес). Вероятно, антитела, исчезнувшие в процессе лечения, не являлись истинно антиэритроцитарными. Возможно, эритроциты, выполняя транспортную функцию, адсорбировали на своей поверхности антибактериальные/антивирусные антитела или патологические иммуноглобулины у больных ММ. Терапия основного заболевания привела к восстановлению параметров иммунитета, нормализации показателей иммуноглобулинов в крови и отрицательной реакции при скрининге антиэритроцитарных антител. Трансфузии эритроцитов были необходимы 26 больным. Непрямой антиглобулиновый тест проведен с образцами крови 239 доноров, из них совместимыми оказались 136 (56,9%) доноров. Для 7 (26,9%) больных доноров подобрать не удалось.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о высокой частоте выявления неспецифически реагирующих антител у пациентов с заболеваниями системы крови и о существенных сложностях, возникающих при подборе доноров для реципиентов с данными антителами.

Выборных Д.Э., Олексенко Л.В., Хрущев С.О., Шитарева И.В., Моисеева Т.Н.

СОМАТОГЕННЫЕ ПСИХОЗЫ И НОЗОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125165, Москва, Россия

Вступление. Среди психических расстройств, выявляемых у больных лимфомой Ходжкина, отмечаются как психотические расстройства, так и психические нарушения, манифестирующие в связи с обстоятельствами заболевания системы крови (расстройства приспособления/нозогенные реакции). Описания таких психических расстройств носят, в основном, единичный характер, либо включаются в описания выборок пациентов с иными онкологическими/онкогематологическими нозологиями.

Цель работы: выявление и клинико-психопатологическое описание психических расстройств, манифестирующих у пациентов, страдающих лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. В исследование включены 76 больных лимфомой Ходжкина, у которых были выявлены психические расстройства как психотического уровня, так и нозогенные реакции. Использовались клинико-психопатологический и статистический методы исследования.

Результаты и обсуждение. У 23 больных лимфомой Ходжкина были выявлены расстройства психотического уровня (делирий у 4 боль-

ных), эндогенноморфные психозы – галлюцинаторно-параноидный (у 5), депрессивно-параноидный (у 2), онейроид (у 4), соматогенно провоцируемый приступ шизофрении (у 8 больных). У 53 больных выявлены нозогенные реакции, причем как у пациентов с расстройством личности (диссоциативные реакции с явлениями компартмент-диссоциации (10 наблюдений), паранойяльные (6 наблюдений), так и у пациентов с эндогенной психической патологией – тревожно-депрессивные (10 наблюдений), гипоманиакальные (6 наблюдений), шизофренические (истерические 7 наблюдений), диссоциативные реакции с явлениями детачмент-диссоциации (9 наблюдений), коэнеопатические (5 наблюдений). Среди больных, у которых выявлены описанные психические нарушения, отмечен сравнительно высокий уровень расстройств шизофренического спектра.

Заключение. С учетом малочисленности выборки исследования, можно констатировать, что именно в популяции больных лимфомой Ходжкина наблюдается накопление патологии шизофренического спектра.

Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Басхаева Г.А.,
Зарубина К.И., Давыдова Ю.О., Обухова Т.Н., Савченко В.Г.

МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ МЕТОДОМ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ *IKZF1* И *NRAS/KRAS* У БОЛЬНЫХ PH-НЕГАТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РАМКАХ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОЛЛ-2016

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125165, Москва, Россия

Персистенция минимальной резидуальной болезни (МРБ) после окончания индукционных курсов химиотерапии у больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) является независимым фактором неблагоприятного прогноза, что было доказано различными многоцентровыми исследованиями. Учитывая данный факт, персистенция МРБ по окончании индукционной терапии является показанием для выполнения трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) у больных ОЛЛ. Однако, по данным предыдущего российского многоцентрового исследования «ОЛЛ-2009» было показано, что многие общепринятые факторы неблагоприятного прогноза, значение которых показано данными зарубежных исследований, не имели свое значение при выполнении данного протокола. При этом выполнение в рамках протокола «ОЛЛ-2009» небольшого количества алло-ТКМ (7%), позволило достичь результатов сопоставимых с результатами других исследовательских групп, основным принципом которых являлось применение высокодозных курсов консолидации с метотрексатом, цитарабином и выполнение алло-ТКМ всем больным с факторами неблагоприятного прогноза.

Цель – оценить вероятность достижения МРБ-негативного статуса в контрольные точки (дни +70, +133, +190 протокола) у больных В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ и сопоставить с данными мутационного статуса генов *IKZF1* и *NRAS/KRAS* у больных Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом в рамках многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по февраль 2018 г. в исследование «ОЛЛ-2016» включены 56 больных Ph-негативным ОЛЛ (34 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 18 до 54 лет, медиана возраста 35 лет, из них 34 (62%) больных В-ОЛЛ, 19 (34%) Т-ОЛЛ, 2 (4%) бифенотипическим острым лейкозом. Клинические характеристики больных: гиперлейкоцитоз у 8(14%) из 56, нейрорлейкемия у 2 (4%) из 56, экстрамедуллярные очаги поражения у 12 (21%) из 56 больных, из них лимфобластная лимфома у 3 больных. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили централизованный мониторинг МРБ на 70-й, 133-й и 190-й дни протокола. Исследование проводится в пункте костного мозга методом 6-цветной проточной цитофлуориметрии (FACSCanto II) с минимальной чувствительностью 0,01%. Панель моноклональных антител для анализа МРБ при В-ОЛЛ включала антитела против CD19, CD10,

CD34, CD20, CD45, CD38, CD58, CD45; при Т-ОЛЛ: CD7, CD3cyt, CD3, CD5, CD4, CD8, CD5, CD45, CD99, CD2, CD1a, при бифенотипических вариантах оценивались и лимфоидные и миелоидные маркеры с учетом первичного фенотипа. Статистическая обработка данных проводилась с помощью GraphPad 6.01 (для проверки независимости качественных признаков использовали критерий χ^2 , статистическую значимость различий двух связанных выборок определяли с помощью критерия Вилкоксона).

Мутационный статус генов *IKZF1* и *NRAS/KRAS* определялся с применением экстракции ДНК и РНК из аспирата костного мозга, полученного в дебюте заболевания ОЛЛ. В дальнейшем применялись методики ПЦР и секвенирования для получения данных о мутациях в необходимых регионах генов.

Результаты. Ранняя летальность на терапии составила 9% (5 из 53 больных). Частота достижения клинико-гематологической ремиссии в течение первых 70 дней протокола составила 83% (44 из 53 больных). Первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 4 (8%) из 48 больных. Все случаи первично-рефрактерного течения зарегистрированы у больных В-ОЛЛ. МРБ негативный статус достигнут у 12(92%) из 13 больных Т-ОЛЛ, у 15 (52%) из 29 больных В-ОЛЛ и у 1 (50%) из 2 больных бифенотипическим лейкозом. При этом у 1 больных Т-ОЛЛ, у которого на 70-й день терапии отмечался МРБ, к 105-му дню терапии по протоколу МРБ уже не определялось. Среди больных В-ОЛЛ к 133-му дню протокола МРБ-негативный статус подтвержден у 19(70%) из 27, а к 190-му – у 20(74%) из 27 больных.

По данным анализа мутационного статуса генов *IKZF1* и *NRAS/KRAS* частота их определения составила 3 (18%) из 17 больных для обоих. При этом мутации *IKZF1* и *NRAS/KRAS* определены у различных больных. При сопоставлении скорости ответа по данным мониторинга МРБ и мутационного статуса генов *IKZF1* и *NRAS/KRAS* данных за прогностическую значимость их не получено, что может быть обусловлено относительно небольшой когортой больных и сроков наблюдения за ними. Однако, было выявлено, что у 2(66%) из 3 больных с мутацией гена *IKZF1* на 70-й день протокола определялась МРБ, а у 1 (33%) – констатировано первично-рефрактерное течение. При этом у 1 из 2 больных к 190-му дню МРБ сохранялась. У больных без мутации гена *IKZF1* частота персистенции МРБ на 70-й день составила 5(36%) из 14 больных, но при этом к 190-му дню у всех 9 (из 9) больных, МРБ уже не определялась.

При анализе мутаций генов *NRAS/KRAS* и скорости ответа по данным мониторинга МРБ достоверных различий не обнаружено ни на 70-й, ни на 190-й день протокола в зависимости от мутационного статуса.

Заключение. Частота достижения клинико-гематологической ремиссии на протоколе «ОЛЛ-2016» составила 83%, что сопоставимо с результатами терапии по протоколу «ОЛЛ-2009». Исследование мониторинга МРБ показало, что у больных Т-ОЛЛ МРБ-негативный статус у всех больных был достигнут в течение 105 дней терапии по протоколу. Однако среди В-ОЛЛ на 70-й день МРБ не определялась у 52%,

а к окончанию курсов консолидации (190-й день протокола) у 74% пациентов. Таким образом, потенциально 26% больных В-ОЛЛ являются кандидатами для рассмотрения вопроса о выполнении алло-ТКМ, что значительно превышает количество алло-ТКМ выполненных на протоколе ОЛЛ-2009 (7%).

Достоверная значимость персистенции МРБ как фактора неблагоприятного прогноза на протоколе ОЛЛ-2016 не доказана, так как сроки наблюдения небольшие и исследование продолжено. Анализ мутационного статуса гена *IKZF1* показал потенциальную значимость выявленных мутаций на скорость ответа в результате терапии по протоколу.

Галстян Г.М., Полевцова О.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОГО ФИБРИНОГЕНА МЕТОДОМ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Интегральные методы исследования гемостаза у больных в критических состояниях позволяют оценить характер нарушений свертывания крови, выбрать метод лечения, мониторировать его эффективность [F. Sauer, 2014]. Для их выполнения не требуется центрифугирования крови, они могут выполняться у постели больного. Тромбоэластография (ТЭГ) позволяет оценить уровень функционального фибриногена, стимулируя образование фибрина тромбином, ингибируя тромбоциты с помощью абциксимаба [C. Schlimp, 2013]. Однако возможно стимулировать переход фибриногена в фибрин в гепаринизированной крови с помощью батроксобина, не вовлекая в образование фибринового сгустка тромбоциты.

Цель работы – разработать метод определения уровня активного фибриногена с помощью ТЭГ на который не влияет количество тромбоцитов крови, проводимая гепаринотерапия.

Материалы и методы. Для исследования активного фибриногена в качестве реактива, индуцирующего образование фибрина, выбран батроксобин – фермент из яда гремучей змеи *Bothrops atrox*. Батроксобин – тромбиноподобная протеаза, вызывающая переход фибриногена в фибрин путем отщепления от фибриногена фибринопептида А. Батроксобин не подавляет антитромбином III и гепарином, поэтому может использоваться для оценки полимеризации мономеров фибрина в присутствии гепарина. Для исследования периферическую кровь собирали в пробирки S-Monovette с литий гепарином (концентрация гепарина 10–30 ЕД/мл крови) и в пробирки S-Monovette с 3,2% раствором цитрата натрия. Концентрацию фибриногена в плазме цитратной крови определяли по методу Клаусса на коагулометре Sysmex CA-620 с помощью реактивов компании Siemens (Германия). Значения функционального фибриногена (FLEV) исследовали на TEG 5000 реактивом Functional Fibrinogen Reagent (Haemonetics®). По окончании теста определяли мак-

симальную амплитуду (MAFF) и показатели функционального фибриногена (FLEV). ТЭГ цельной гепаринизированной крови выполняли на TEG 5000 («Haemoscope Corporation», США). Для этого в кювету вносили 340 мкл гепаринизированной крови и 10 мкл раствора батроксобина с активностью 5 МЕ/мл. Определяли максимальную амплитуду (МАБАТРОКС) на ТЭГ.

Результаты и обсуждение. Исследовано 30 образцов крови. Концентрация фибриногена по Клауссу варьировала от 0,5 до 8,7 г/л. Величина МАБАТРОКС на ТЭГ в пробе с батроксобинном и гепаринизированной кровью колебалась в пределах от 2,3 до 62,5 мм и коррелировала с концентрацией фибриногена ($r = 0,83$; $p < 0,001$). Расчетная концентрация активного фибриногена в пробе с батроксобинном колебалась от 0,8 до 7,8 г/л, т.е. значения были близки к концентрации фибриногена по Клауссу. При сравнении MAFF и МАБАТРОКС также была получена сильная корреляция $r = 0,88$; $p < 0,001$. Исследования показали что МАБАТРОКС коррелирует с концентрацией фибриногена, а также с MAFF, полученной с реактивами Haemonetics®. Известно, что FLEV может быть переоценен [A. Agren, 2014], т.к. при этом методе не удается полностью ингибировать тромбоциты абциксимабом, повышение тем выше, чем больше тромбоцитов в крови. В отличие от классического теста на функциональный фибриноген, тест с батроксобинном выполняют с гепарином, который не позволяет активировать тромбоциты.

Заключение. Максимальная амплитуда на ТЭГ, выполненная с гепаринизированной кровью и добавлением батроксобина, отражает концентрацию активного фибриногена у больных с гипофибриногемией, при тромбоцитозе. Применение отечественных реактивов для определения активного фибриногена с помощью метода ТЭГ позволит широко его использовать в России.

Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Кузин С.О., Овсянникова Е.Г., Иванов В.В., Миролюбова Ю.В., Богданов К.В., Писоцкая О.С., Никулина Т.С., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Заммеева Д.Б., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.

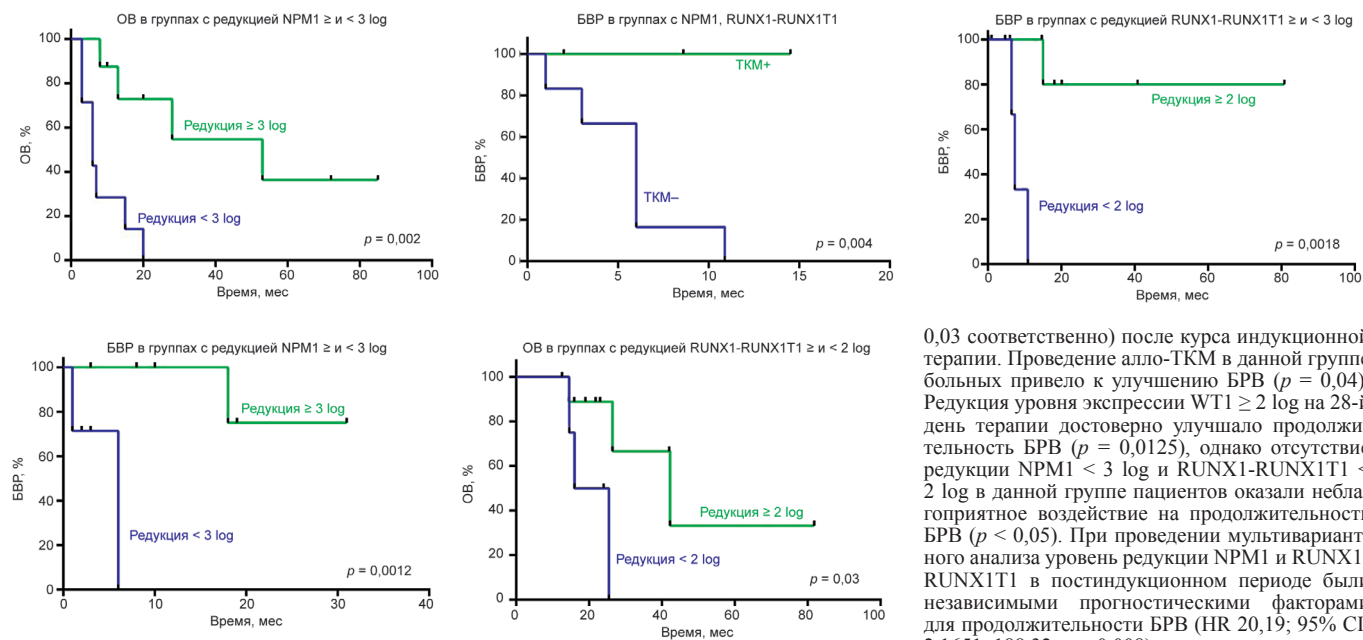
УРОВЕНЬ МОБ В ПОСТИНДУКЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАК ПРЕДИКТОР БРВ БОЛЬНЫХ ОМЛ С МУТАЦИЕЙ NPM1 И ЭКСПРЕССИЕЙ ХИМЕРНОГО ГЕНА RUNX1-RUNX1T1

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Мутации гена *NPM1* и экспрессия химерного гена *RUNX1-RUNX1T1* относятся к характерным для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) генетическим аномалиям, встречаются в 30 и 15% случаев соответственно и могут использоваться как маркеры минимальной остаточной болезни (МОБ). Выявление этих маркеров прогнозирует более высокую вероятность достижения полной ремиссии (ПР), низкую частоту рецидивов и лучшие общие результаты терапии, что позволяет отнести их в группу благоприятного прогноза согласно рекомендациям ELN2017. Тем не менее, у части больных развиваются рецидивы заболевания. В связи с этим имеется необходимость выявления дополнительных прогностически неблагоприятных факторов и определение роли аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) для данной группы пациентов.

Цель работы – определение прогностической значимости уровня МОБ (уровень экспрессии химерного гена *RUNX1-RUNX1T1*, мутации *NPM1*, гиперэкспрессии *WT1*) в постиндукционном периоде и корреляция значений с результатами лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 14 больных с мутацией *NPM1* и 15 больных с экспрессией химерного гена *RUNX1-RUNX1T1*. Все больные имели гиперэкспрессию *WT1*. У 19(65,5%) из 29 больных выявлены дополнительные молекулярные-генетические и цитогенетические аномалии (42,1% – гиперэкспрессия *BAALC*, 31,6% – мутация *FLT3ITD*, 5,3% – *MLL*, 5,3% – мутация *DNMT3A882C*, 10,5% – мутация *C-KIT*, 15,8% – комплексный кариотип). Мониторинг МОБ у 29 больных (методика – количественная ПЦР). В качестве индукции



ремиссии больных ОМЛ *de novo* проводили полихимиотерапию (ПХТ) в режиме «7+3», в рецидиве – ПХТ «FLAG». Аллогенная ТКМ в дальнейшем проведена 16 больным.

Результаты и обсуждение. ПР достигли 28 (96,5%) из 29 больных. У 18(62%) из 29 больных верифицирован рецидив заболевания. Безрецидивная и общая выживаемость (БРВ и ОВ) была достоверно менее продолжительна у больных с редукцией NPM1 < 3 log (p = 0,0012 и p = 0,002 соответственно) и RUNX1-RUNX1T1 < 2 log (p = 0,001 и p =

0,03 соответственно) после курса индукционной терапии. Проведение алло-ТКМ в данной группе больных привело к улучшению БРВ (p = 0,04). Редукция уровня экспрессии WT1 ≥ 2 log на 28-й день терапии достоверно улучшало продолжительность БРВ (p = 0,0125), однако отсутствие редукции NPM1 < 3 log и RUNX1-RUNX1T1 < 2 log в данной группе пациентов оказали неблагоприятное воздействие на продолжительность БРВ (p < 0,05). При проведении мультивариантного анализа уровень редукции NPM1 и RUNX1-RUNX1T1 в постиндукционном периоде были независимыми прогностическими факторами для продолжительности БРВ (HR 20,19; 95% CI: 2,1651–188,32; p = 0,008).

Заключение. Редукция уровня NPM1 < 3 log и RUNX1-RUNX1T1 < 2 log после курса индукционной терапии являются факторами неблагоприятного прогноза, влияющими на продолжительность БРВ и ОВ. При сравнении представленных маркеров МОБ, WT1 показал себя менее чувствительным маркером в отличие от таргетных генов. Данные наблюдения могут позволить в дальнейшем выделить группу с высоким риском рецидива и сформулировать показания к интенсификации терапии, в т.ч. и проведение алло-ТКМ в первой ремиссии заболевания.

Гончарова Е.В.^{1,2}, Иванова О.А.¹, Казанцев И.В.¹, Богомольный М.П.¹, Портнягин И.В.¹, Соколов А.Ю.², Зубаровская Л.С.¹, Афанасьев Б.В.¹

АНАЛЬГЕЗИЯ, КОНТРОЛИРУЕМАЯ ПАЦИЕНТОМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МУКОЗИТОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹Клиника научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;
²Лаборатория клинической фармакологии и терапии боли отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. В промежутке между трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и восстановлением кроветворения одним из наиболее частых осложнений, развивающимся в 20–40% случаев, является мукозит, являющийся эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки ротовой полости и пищеварительного тракта. Его степень тяжести (от 0 до 4) может зависеть от применяемых цитостатиков, общесоматического статуса пациента и сроков восстановления гемопоэза. Как правило, мукозит сопровождается тошнотой, рвотой, болью в полости рта и пищеводе, затрудняющими прием пищи и жидкости, повышенным риском инфекционных осложнений, кровотечений и существенным снижением качества жизни пациента. Больные мукозитом нуждаются в постоянном обезболивании, для обеспечения которого чаще всего применяют наркотические анальгетики. Так как потребность в них может варьировать в зависимости от клинической ситуации и индивидуальной чувствительности, связанной с генетически обусловленными различиями в структуре опиатных рецепторов, для достижения оптимального режима дозирования возможно использование метода анальгезии, контролируемой пациентом (АКП).

Цель работы – исследование эффективности и разработка оптимального режима анальгезии у детей и подростков с мукозитом ротовой полости и пищеварительного тракта.

Материалы и методы. В исследование было включено 73 ребенка (медиана возраста 8,5 года; диапазон от 1,1 до 17 лет) с мукозитом пищеварительного тракта 2–4-й степени. Степень тяжести мукозита определяли согласно шкале токсичности ВОЗ. Всех больных разделили на две группы: 1-я группа (n = 32) дети в возрасте от 1 до 6 лет и 2-я группа (n = 41) дети в возрасте от 7 до 17 лет. Интенсивность боли оценивали по стандартизированным шкалам, в зависимости от возможностей больного. Всем участникам, с учетом интенсивности и переносимости их болевых ощущений,

назначали наркотические анальгетики – трамадол, морфин или фентанил; препараты вводили внутривенно по методике АКП. В случае, когда сам пациент по каким-либо причинам не мог использовать пульт управления перфузором, за него это делали сопровождающие лица.

Результаты и обсуждение. На момент начала наблюдения, в 1-й группе медиана интенсивности базовой боли составляла 5 (от 0 до 8) баллов, медиана интенсивности прорывной боли – 6 (от 2 до 8) баллов. Во 2-й группе аналогичные показатели были 5 (от 2 до 8) и 7 (от 2 до 10) баллов соответственно. После подбора терапии, независимо от степени повреждения слизистой оболочки, медианы интенсивностей базовой/прорывной боли составили 2/4 и 3/5 баллов в 1-й и во 2-й группах соответственно. Способность пить жидкость сохранялась у 16 (50%) больных в 1-й группе и у 18 (44%) во 2-й группе. Твердую пищу и жидкость могли принимать 8 (25%) больных в 1-й группе и 13 (32%) - во 2-й группе. Только 7 (22%) детей от 1 до 6 лет нажимали кнопку управления системой АКП сами, в то время как у участников от 7 до 17 лет в 1 (2%) случае потребовалась помощь. Возможность использовать нефармакологические методики (играть, смотреть мультфильмы и т.д.), сохранялась у 28 (88%) больных в 1-й группе и у 36 (88%) во 2-й группе. В некоторых случаях течения посттрансплантационного периода повседневная активность была ограничена. Причины для этого были следующие: в младшей группе отмечены сонливость у 3 (9%) и светобоязнь 1 (3%) участников, в старшей – у 1 (2%) больного усиление тошноты и рвоты либо слабость и головокружение у 4 (10%).

Заключение. АКП позволяет индивидуально подбирать анальгетик и его эффективную дозу, и, таким образом, достигать удовлетворительной степени купирования боли, независимо от тяжести мукозита. Это существенно повышает качество жизни пациентов.

Данишян К.И., Соболева О.А., Меликян А.Л., Прасолов Н.В., Соркина О.М.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ СПЛЕНЭКТОМИЯ ПРИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Иммунная тромбоцитопения составляет от 2 до 5,6% всех случаев тромбоцитопении у беременных. Для иммунной тромбоцитопении характерно значительно более выраженное снижение количества тромбоцитов по сравнению с гестационной тромбоцитопенией. При иммунной тромбоцитопении с количеством тромбоцитов более 20–30 тыс./мкл без геморрагического синдрома необходимо только динамическое наблюдение. Непосредственно перед родоразрешением для обеспечения гемостаза требуется повышение количества тромбоцитов. С этой целью проводят курс терапии глюкокортикоидами или внутривенным иммуноглобулином, последний более предпочтителен. При глубокой тромбоцитопении (менее 20 тыс./мкл) с геморрагическим синдромом во втором триместре беременности возможно выполнение лапароскопической спленэктомии с лечебной целью, что в большинстве случаев приводит к нормализации количества тромбоцитов и последующему безопасному родоразрешению.

Цель работы – изучить эффективность лапароскопической спленэктомии в лечении иммунной тромбоцитопении у беременных.

Материалы и методы. В НИИЦ гематологии с 2012 по 2017 гг. выполнено 6 лапароскопических спленэктомий у пациенток с иммунной тромбоцитопенией во время беременности. Средний возраст от 21 до 39 лет (медиана 31 год). Оперативное вмешательство у 5 больных выполнено во II триместре беременности на сроке беременности 16–17 нед. У 1 больной спленэктомия выполнена на сроке беременности 36 нед после родоразрешения методом кесарева сечения. С целью предоперационной подготовки у больных с количеством тромбоцитов менее 20 тыс./мкл проводили терапию иммуноглобулином из расчета 1 г/кг внутривенно или пульс-терапию глюкокортикоидами, у

2 больных применяли сочетанную терапию. Среднее количество тромбоцитов на момент выполнения спленэктомии составляло 18,3 тыс./мкл (от 8 до 32 тыс./мкл).

Результаты и обсуждение. Спленэктомия во всех случаях была выполнена лапароскопическим доступом. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 75 мин. Кровопотеря при спленэктомии была минимальной (менее 150 мл). Осложнений оперативного вмешательства не зафиксировано. Нормализация количества тромбоцитов достигнута в 4 случаях из 6, что, при выполнении вмешательства во II триместре, позволило вести беременность без применения дополнительных методов лечения. Малоинвазивная хирургическая техника оперативного вмешательства позволила минимизировать воздействие на беременную матку. Болевой синдром во всех случаях был незначительно выражен и не препятствовал ранней активизации пациентов. Выполнение лапароскопической спленэктомии у беременных требует квалифицированного анестезиологического обеспечения: ограничения по введению лекарственных препаратов с возможным тератогенным эффектом, тщательного мониторинга внутрибрюшного давления, состояния сердечной деятельности плода и обеспечения адекватной оксигенации матери во время анестезии.

Заключение. Лапароскопическая спленэктомия является альтернативой терапии глюкокортикоидами для лечения иммунной тромбоцитопении у беременных при глубокой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом. Адекватное выполнение хирургического вмешательства и обеспечение анестезиологического пособия позволяет свести к минимуму возможные осложнения при выполнении операции лапароскопическим доступом у женщин во II триместре беременности.

Дибиргаджиев И.Г.¹, Гармаева Т.Ц.^{1,2}, Куликов С.М.¹

СТАТИСТИЧЕСКИЕ УЧЕТНЫЕ ГРУППЫ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия

Вступление. Существенным препятствием к созданию и совершенствованию информационно-аналитических систем (ИАС) сбора данных научно-клинических исследований, медицинских автоматизированных информационных систем (АИС) и регистров заболеваний системы крови является отсутствие единой формализованной системы кодирования (классификаторов) нозологических диагнозов с целью научно-клинического статистического аналитического учета. Традиционно использу-

емые в научно-практической деятельности специалистов-гематологов общеизвестные международные классификации заболеваний системы крови, как МКБ 10-го пересмотра, ВОЗ классификации, несмотря на их абсолютную значимость в плане практического применения, имеют свои недостатки. В связи с этим, значительно облегчить решения вышестоящих задач может система (программа), которая позволяет с целью статистического учета и анализа конструировать иерархические, группирующие классификации с небольшим количеством учетных нозологических групп на самых верхних уровнях и возможностью установления и редактирования связей с существующими общепринятыми классификациями.

Цель – разработка программы – конструктора классификаторов для создания разного рода систем кодирования, их редактирования и модернизации, а также взаимосвязи с разными классификациями заболеваний системы крови.

Материалы и методы. В версию 1 программы-конструктора интегрированы классификации ВОЗ (3-е изд., 2000), МКБ-10 версия 2010, ФАВ-классификация пересмотра 1991. В настоящее время в разработке находится версия 2 с расширенным списком интегрированных классификаций. Программа реализована как веб-приложение с открытым доступом в сети Интернет.

Результаты и обсуждение. Разработан прототип программы – конструктор классификаторов. Программа работает как онлайн-сервис в двух режимах. В режиме «Для пользователей» – это автоматизированная справочная система для отображения связей и взаимных ссылок-реляций между разными, довольно многочисленными специализированными классификациями болезней системы крови и различ-

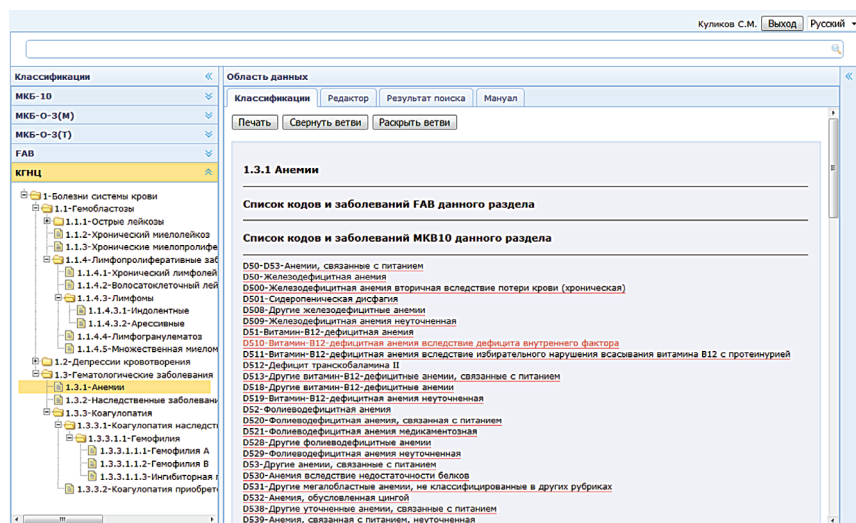


Рис. 1. Интерфейс программы в режиме «Для пользователей».

ных групп заболеваний. В режиме “Для администрирования” авторизованным пользователям предоставляется возможность создавать новые и редактировать имеющиеся классификации и взаимосвязи между ними.

На рис. 1 представлен интерфейс программы в режиме “Для пользователей”. Отобрана сконструированная в программе, примерная система кодирования заболеваний системы крови и содержимое одной из ее ветвей с кросс-реляционными ссылочными связями с другими классификациями.

На рис. 2 представлен интерфейс программы в режиме “Для администрирования”. Отображены средства конструирования новых классификаторов, установления и редактирования их связей с интегрированными системами классификаций.

Заключение. Разработана автоматизированная справочная система кодирования статистических учетных групп заболеваний системы крови, в которой реализована функция создания новых классификационных групп с возможностью их редактирования и аффилиации их к интегрированным в систему классификациям. С помощью программы-конструктора создан пробный вариант верхних уровней статистических учетно-диагностических групп заболеваний системы крови.

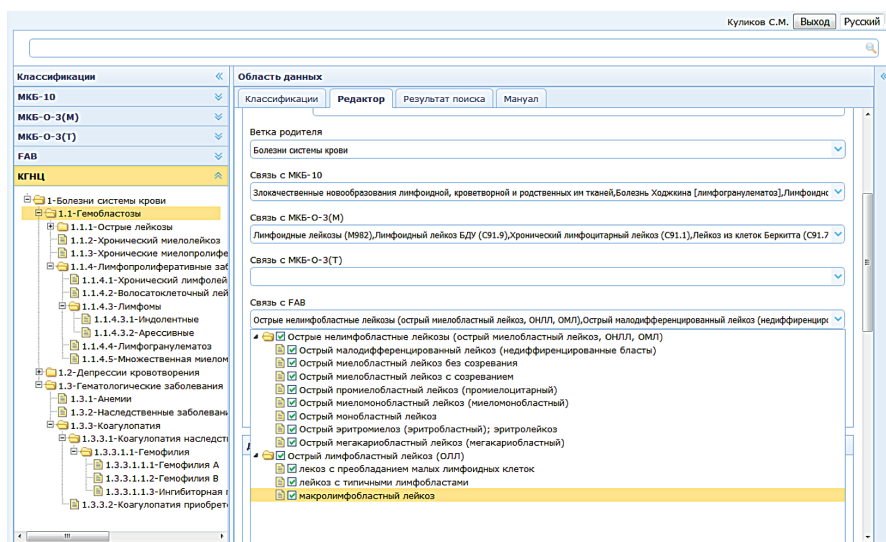


Рис. 2. Интерфейс программы в режиме “Для администрирования”.

Дубняк Д.С., Рисинская Н.В., Дроков М.Ю., Кострица Н.С., Давыдова Ю.О., Кузьмина Л.А., Капранов Н.М., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Конова З.В., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

СВЯЗЬ СМЕШАННОГО ХИМЕРИЗМА В СУБПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК С ЧАСТОТОЙ РЕЦИДИВОВ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Т-регуляторные клетки (Т-рег) играют важную роль в поддержании толерантности после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Именно эта популяция клеток препятствует развитию острой реакции трансплантат против хозяина (oРТПХ) (Beres & Drobyski, 2013). Во то же время, эти клетки могут лимитировать и противоопухолевый ответ, что в свою очередь ведет к развитию рецидивов. В нашей работе мы провели сравнительный анализ смешанного химеризма в популяции Т-рег и частоты развития рецидивов у пациентов с острыми лимфобластными и миелобластными лейкозами (ОЛЛ и ОМЛ) после алло-ТГСК у больных со сравнимыми уровнями донорского химеризма.

Цель работы – изучить возможную связь смешанного химеризма субпопуляции Т-регуляторных клеток с рецидивами острых лейкозов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование был включен 31 пациент после алло-ТГСК (ОЛЛ $n = 6$, ОМЛ $n = 25$). Медиана возраста составила 38 (19–66) лет. Пробы периферической крови для анализа были отобраны на +30 день после трансплантации. Методом иммуномагнитной сепарации (Miltenyi Biotec, Германия) была выделена популяция клеток, имеющих фенотип CD4⁺CD25⁺, который преимущественно ассоциирован с Т-рег клетками. Из полученной клеточной суспензии была произведена экстракция ДНК с использованием наборов для выделения ДНК/РНК «Ампли Прайм РИБО-преп» (ИнтерЛабСервис, Россия). Параллельно у этих же больных были взяты образцы костного мозга, из которых выделили ДНК. Химеризм в образцах ДНК определялся с помощью метода STR-PCR (полимеразная цепная реакция с панелью праймеров к локусам коротких tandemных повторов) человека (кит COgDIS Plus, ООО «Гордиз», Россия). Процент донорского химеризма вычисляли с помощью стандартных формул (Nollet and соавт., 2001). Статистический анализ данных проводили с помощью пакета SPSS ver 23. (IBM, Chicago, Ill., США). Для анализа таблиц

сопряженности 2×2 использовали точный тест Фишера; для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован U-критерий Манна–Уитни. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При содержании на +30 день после алло-ТГСК в популяции Т-рег менее 11% клеток с хозяйским генотипом (т.е., когда обнаруживается 89% Т-рег клеток с донорским генотипом) частота рецидивов наблюдалась у 10 (52,6%) из 19 больных. У больных с большей долей Т-рег хозяйского генотипа (более 11%) частота развития рецидива была значительно ниже ($p = 0,02$), у 1 (8,3%) из 12 больных. При этом, донорский химеризм в неселектированном костном мозге значимо не различался между группами ($p = 0,36$) и составил 100% (75–100%) и 97,5% (90–100%) соответственно. Также исследуемые группы были сбалансированы по всем прочим факторам, которые могли бы повлиять на развитие рецидива – статус заболевания на момент алло-ТГСК, источник трансплантата, частота oРТПХ.

Заключение. Полученные данные дают основание предположить, что персистенция после алло-ТГСК значительного количества хозяйских Т-рег клеток создает условия для более эффективной реализации противоопухолевого ответа цитотоксическими Т-лимфоцитами донорского происхождения. Если Т-регуляторных клеток хозяйского генотипа меньше, то донорские Т-регуляторные клетки оказываются способными к супрессии противоопухолевого ответа, что и объясняет значимые различия в частоте рецидивов у больных острыми лейкозами после алло-ТГСК с разным содержанием Т-рег хозяйского генотипа. Смешанный химеризм с долей хозяйских Т-регуляторных клеток более 11% при сравнимом донорском химеризме в костном мозге в дальнейшем может служить благоприятным прогностическим признаком, однако эта гипотеза нуждается в подтверждении на большей выборке больных.

Иванчей О.С., Моор Ю.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА В УЧРЕЖДЕНИИ СЛУЖБЫ КРОВИ КАК СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩАЯ ФОРМА ОКАЗАНИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Россия

Вступление. Повышение эффективности использования коечного фонда, внедрение малозатратных технологий, развитие стационарозамещающих форм организации оказания медицинской помощи населению, перераспределение части ее объемов из стационарного сектора в амбулаторный, остаются актуальными, поэтому для решения проблемы оказания своевременной квалифицированной медицинской помощи пациентам, нуждающимся только в проведении трансфузионной терапии, впервые на базе учреждения Службы крови в ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (НКЦК) в 2017 г. создано клиническое отделение – Дневной стационар (ДС). Цель создания – оказание плановой специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» пациентам онкологического и гематологического профиля. Медицинская помощь населению в условиях дневного стационара оказывается в рамках территориальной программы государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью. Пациенты в ДС центра крови направляются врачебной комиссией от врачей-гематологов ГБУЗ НСО «ГКБ №2», межрайонных гематологов, ГБУЗ НСО «ГНОКБ», а также от врачей-онкологов ГБУЗ НСО «НОКОД»

Цель работы – изучить возможность использования стационарозамещающих технологий при оказании трансфузиологической помощи населению по результатам работы Дневного стационара НКЦК

Материалы и методы. Анализу подвергнуты 118 историй болезни, журналы отделения, данные годового отчета (14-ДС) за период май-декабрь 2017 г., результаты обработаны калькуляцией

Результаты и обсуждение. За 8 месяцев 2017 года трансфузиологическая помощь в Дневном стационаре оказана 118 больным (42 мужчин и 76 женщины), из них 36 с различными вариантами миелодиспластического синдрома, 82 больных апластической анемией и анемией на фоне онкологического процесса. Средний возраст больных составил 59,1

года. Госпитализация пациентов и схема ведения представлена следующим образом: 1-й день – прием, осмотр, определение показаний для госпитализации, проведение лабораторных исследований, включающих проведение общего анализа крови, общего анализа мочи, теста тромбодинамики (с целью исключения спонтанного тромбообразования), иммуногематологических исследований (определение групповой и резус-принадлежности, скрининг антиэритроцитарных антител, индивидуальный подбор компонентов крови), разработка индивидуального плана ведения пациента согласно утвержденному главным врачом учреждения протоколу. Во 2-й и последующие дни проводились трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови и/или концентрата тромбоцитов, а также осуществлялся клинический и лабораторный контроль трансфузий, проведенных в предшествующие сутки. Последний день предназначен для оценки эффективности проведенных трансфузий и выписки пациента. Суммарно пациентами в ДС проведено 564 койко-дня, в среднем, 4,8 на одного пациента. За это время проведено 568 трансфузий, из них 368 эритроцитсодержащих компонентов крови, 200 концентрата тромбоцитов. Перелито 136,2 л компонентов донорской крови, в том числе 86,1 л эритроцитов, 50,1 л тромбоцитов. Эффективность проведенной терапии: 98,3% трансфузий были оценены как эффективные, 115 (97,5%) больных выписаны с улучшением, 1 пациент выписан за нарушение режима, 3 больных переведены в профильные стационары для подбора и контроля антикоагулянтной терапии (по результатам проведения теста тромбодинамики)

Заключение. Опыт НКЦК показал, что организация ДС на базе учреждения службы крови позволяет повысить доступность медицинской помощи пациентам гематологического и/или онкологического профиля, оказывая полноценную трансфузиологическую помощь по месту жительства без госпитализации.

Капланов К.Д., Волков Н.П., Широкова М.Н., Клиточенко Т.Ю.

ОПЫТ РЕГИСТРАЦИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ В ВОЛГОГРАДСКОМ РЕГИОНЕ И АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ ПРИ РАБОТЕ С РЕГИСТРАМИ

Отделение гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», 400138, г. Волгоград, Россия

Актуальность. Показатели заболеваемости, сроки верификации диагноза и показания для госпитализации различных гемобластозов существенно различаются. Эти различия обусловлены биологическими и территориально-популяционными факторами, а также причинами, непосредственно имеющими отношение к организации гематологической службы. Появление новых лекарственных средств, с доказанной эффективностью только в определенных группах больных и требующих больших финансовых затрат ставит вопросы регистрации и мониторинга гемобластозов особенно остро.

Цель – оценить типичные проблемы и ошибки при работе с регистрами в гематологии и их влияние на решение поставленных задач.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлся ряд популяционных регистров, систематическая работа над которыми ведется специалистами отделения гематологии ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» – множественная миелома ($n = 244$), хронический лимфолейкоз ($n = 1179$), диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 492$), лимфома из клеток зоны мантии ($n = 84$) и лимфома Ходжкина ($n = 630$), регистром Федеральной программы семи высоко-затратных заболеваний и областным раковым регистром ($n = 1410$). Для каждого из регистров были определены следующие проблемные, по мнению авторов, этапы работы: первичное определение параметров для регистрации и контроля, отсутствие запол-

ненных характеристик (пустые ячейки) для ряда показателей, частота обновления регистрируемых данных и контроль за статусом больного.

Методы. Учет частоты пропущенных данных производился встроенными функциями в пакетах Excel и SPSS IBM. Если отсутствующая информация имела влияние на определенные конечные точки статистических оценок, выполнялись оценки неполных и дополненных, при доступности данных, моделей в уравнениях регрессии и посредством ROC-анализа.

Результаты. Произвольное исключение некоторых параметров на этапе планирования регистра может существенно снизить ценность последующей обработки данных. Пропуск в заполнении ряда параметров, актуальность которых доказана в рандомизированных исследованиях, как правило исключает случай из последующей статистической обработки. Контроль статуса пациента, причины смерти от не связанных с гемобластомой причин и даты явок в диспансер – задачи, решения которых требуют доступности данных областного ракового регистра и некоторых других отчетных форм.

Выводы. Регистр может быть, как материалом для некоторых научных выводов, так и являться единственным средством количественного учета некоторых категорий больных. Независимо от поставленных целей и объеме данных, профилактика типичных ошибок является одной из важных задач.

Коновая З.В., Ефимов Г.А., Быкова Н.А., Кучмий А.А., Романюк Д.С., Шитиков С.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

Т-КЛЕТОЧНЫЙ ОТВЕТ НА МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) позволяет не только достичь длительной полной ремиссии злокачественных заболеваний системы крови, но и, в некоторых случаях, добиться биологического излечения, что достигается за счет аллореактивного иммунного ответа Т-лимфоцитов донора на остаточные злокачественные клетки - «реакция трансплантат против опухоли» (РТПО). При трансплантации от HLA-идентичного донора мишенями аллореактивного ответа являются минорные антигены гистосовместимости (полиморфные пептиды, презентруемые в молекулах HLA). За счет Т-клеточного ответа на минорные антигены может развиваться также и «реакция трансплантат против хозяина» (РТПХ). Изучение специфичного иммунного ответа и репертуара Т-клеточных рецепторов (ТКР), распознающих минорные антигены, позволит выявить закономерности в развитии РТПО и РТПХ, а также потенциально может использоваться для создания трансгенных Т-клеточных рецепторов для посттрансплантационной иммунотерапии.

Цель работы – выявить специфичный иммунный ответ у больных после алло-ТГСК, у которых есть генетическое несоответствие с донором по минорным антигенам гистосовместимости. Проанализировать репертуар Т-клеточных рецепторов, вовлеченных в аллореактивный Т-клеточный ответ.

Материалы и методы. С помощью ПЦР с использованием панели аллель-специфичных праймеров было протипировано 69 пар HLA-идентичных доноров и реципиентов алло-ТГСК на известные минорные антигены (от 1 до 36 минорных антигена, в зависимости от HLA). В общей сложности было поставлено 2089 реакций, обнаружено 104 потенциально иммуногенных несовпадений по минорным антигенам. В контрольные точки после алло-ТГСК у больных с имеющимися генетическими несовпадениями с донором по минорным антигенам, были

отобраны образцы периферической крови. Выделенные периферические мононуклеарные клетки культивировались в присутствии синтетических пептидов – минорных антигенов. Детекции специфичных Т-клеток проводилась с помощью окрашивания МНС-тетрамерами, либо окрашивания на маркер активации CD137 после антигенной стимуляции с последующем проведением проточной цитофлуориметрии. Антиген специфичные клетки выделяли методом магнитной сепарации, из них выделяли РНК и проводилась обратная транскрипция, создание библиотек ТКР и последующее их секвенирование на секвенаторе Illumina MiSeq.

Результаты и обсуждение. Было показано, что прямое окрашивание мононуклеарных клеток периферической крови МНС-тетрамерами в большинстве случаев не позволяет выявить специфичные к несопадающим у донора и реципиента минорным антигенам клетки, что, вероятно, связано с низкой частотой специфичных клонов даже у больных с острой РТПХ. Однако эти Т-клетки могут быть выявлены с помощью антиген-специфичной экспансии *in vitro*. Были проанализированы последовательности, кодирующие Т-клеточные рецепторы, специфичные распознающие минорные антигены HA-1 и HA-2 у больных с генетическим несовпадением с донором. Было показано, что ответ на минорные антигены олигоклонален, и при этом ТКР, специфичные к одному антигену от разных больных, имеют значительную степень гомологии между собой.

Заключение. Описанный подход позволяет выявить антиген-специфичные аллореактивные Т-лимфоциты даже при их очень низкой концентрации в крови. Высокая степень гомологии антиген-специфичных ТКР указывает на то, что в дальнейшем возможно создание модели, позволяющей выявить Т-лимфоциты, специфичные к минорным антигенам, по последовательности их рецептора.

Коробова А.Г., Клясова Г.А., Охмат В.А., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КОЛОНИЗАЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ С ПРОДУКЦИЕЙ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙМИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) является одним из наиболее распространенных механизмов резистентности у энтеробактерий.

Цель работы – изучить факторы риска колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС при поступлении в стационар и при химиотерапии (ХТ) у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Материалы и методы: В проспективное исследование (2013–2014) были включены больные ОМЛ и НХЛ. Мазки со слизистой оболочки прямой кишки брали в первые 2 дня госпитализации и далее каждые 7 дней в течение 6 мес наблюдения. Детекцию БЛРС у энтеробактерий проводили фенотипическими методами (EUCAST, 2013). Факторы риска, ассоциированные с колонизацией слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС, были изучены до начала ХТ, перед 2-м и 4-м курсом ХТ.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 98 больных (65 – НХЛ и 33 – ОМЛ) с медианой возраста 43 года, из них у 94 (95%) диагноз был установлен впервые. У больных ОМЛ основными были курсы ХТ по программе «7+3» (94%), у больных лимфомами – «блоковая терапия» по протоколу NHL-BFM-90 или mNHL-BFM-90 (48%) и EPOCH (37%). Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена у 26 (27%) больных при первом поступлении в «НМИЦ гематологии» (28% – НХЛ, 24% – ОМЛ), а перед 4-м курсом ХТ она достигала 72% (69% – НХЛ, 81% – ОМЛ). Значимый прирост доли больных с колонизацией продуцентами БЛРС у больных НХЛ с 28 до 51% был отмечен к моменту проведения 2-го курса ХТ ($p = 0,009$), а у больных ОМЛ с 40 до 70% – к 3-му курсу ХТ ($p = 0,04$). При первом поступлении в «НМИЦ гематологии» статистически значимыми факторами риска колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС были возраст

больного 50 лет и старше и перевод больного из другого стационара. У больных, поступивших из других стационаров, колонизация продуцентами БЛРС составляла 38% против 20% – госпитализация из дома ($p = 0,01$). Колонизация среди больных в возрасте 50 лет и старше была 38%, в возрасте менее 50 лет – 20% ($p = 0,05$). У больных ОМЛ был выявлен дополнительный фактор риска – проживание вне Москвы ($p = 0,04$). В период от поступления в наш центр и до 2-го курса ХТ в общей группе больных статистически значимым фактором риска, ассоциированным с колонизацией слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС, была необходимость в проведении парентерального питания. Продуценты БЛРС были обнаружены у всех больных, которым проводили парентеральное питание и только у 25% больных, не получавших его ($p = 0,05$). К моменту проведения 4-го курса ХТ значимым фактором риска колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС было непрерывное пребывание в стационаре. Колонизация слизистой оболочки кишечника БЛРС-положительными бактериями была у всех больных, находившихся постоянно в стационаре до начала 4-го курса ХТ, и только у половины больных (51%), наблюдавшихся амбулаторно в перерывах между курсами ХТ ($p = 0,002$). Медиана непрерывной госпитализации была 70 дней (разброс 64–180 дней).

Заключение. Практически у каждого третьего (27%) больного определялась колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. При проведении курсов ХТ в течение 6 мес наблюдения отмечалось существенное увеличение доли больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС. Статистически значимыми факторами риска колонизации продуцентами БЛРС до проведения ХТ были возраст больного от 50 лет и старше и перевод из другого стационара, у больных ОМЛ – проживание вне Москвы, а в процессе ХТ – парентеральное питание и непрерывное пребывание больного в стационаре.

Кучер М.А., Эстрина М.А., Иванова Н.Е., Бабенко Е.В., Алянский А.Л., Канунников М.М., Куга П.С., Кулагина И.И., Певцов Д.Э., Барышев Б.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АВО-(НЕ)СОВМЕСТИМОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Несовместимость по антигенам эритроцитов системы АВО между донором гемопоэтических стволовых клеток и пациентом-кандидатом для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) достигает 50% среди граждан Российской Федерации. АВО-(не)совместимость является дополнительным провоцирующим фактором в развитии иммунных осложнений и может снижать эффективность ТГСК.

Цель работы – определить роль АВО-статуса на течение посттрансплантационного периода и общую выживаемость (ОВ) при алло-ТГСК.

Материалы и методы: С мая 1999 г. по декабрь 2015 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой в исследование включен 1131 больной злокачественными заболеваниями крови, солидными опухолями и наследственными заболеваниями в возрасте от 0 до 76 лет (медиана возраста 25 лет), которым было выполнено 1428 алло-ТГСК: от неродственного донора – 814 (57,2%); родственного – 344 (24,1%); гаплоидентичного – 267 (18,7%). Из них 602 (37%) больных острым миелоидным лейкозом, 501 (30%) острым лимфобластным лейкозом, 9 (46%) хроническим миелолейкозом. При АВО-несовместимости применяли методы профилактики острого и отсроченного гемолиза: при большой – удаление несовместимых эритроцитов (седиментация с 6% гидроксэтилкрахмалом), при малой – удаление плазмы путем центрифугирования, при комбинированной – сочетание методов.

Результаты и обсуждение. АВО-несовместимость определялась у 780 (52,6%) больных, из них у 295 (37,8%) большая, у 354 (45,4%) малая, у 131 (16,8%) комбинированная. Малая АВО-несовместимость оказывала негативное влияние на 100-дневную ОВ у больных лейкозами – 84,7%, по сравнению с другими вариантами; $p < 0,05$. Комбинация миелоаблативного режима кондиционирования и большой АВО-несо-

вместимости, приводила к меньшей 100-дневной ОВ – 75,7%; $p < 0,025$. АВО-статус не оказывал влияние на повышение риска развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ); $p < 0,85$ и $p < 0,21$. При этом сочетание острой РТПХ и большой АВО-несовместимости снижало 10-летнюю ОВ – 47,6 и 54,6% соответственно; $p < 0,043$. АВО-статус не являлся дополнительным фактором риска неприживания трансплантата ($\log \text{worth } 0,87$) и сроков приживания гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения; $p = 0,95$. Однако АВО-несовместимость приводила к более длительному периоду восстановления эритроидного роста по сравнению с АВО-совместимыми ТГСК на +50 Д: 10 и 23,8%; $p = 0,01$; и была единственным фактором, увеличивающим сроки развития химеризма по системе АВО и резус ($p = 0,0001$). Среднее значение составило 72 сут (65–80 сут; ДИ 95%) для АВО-совместимых ТГСК, 67 сут (61–73 сут; ДИ 95%) при большой, 120 сут (91–149 сут; ДИ 95%) при комбинированной, 134 сут (102–166 сут; ДИ 95%) при малой АВО-несовместимости. Осложнения связанные с АВО-несовместимостью отмечены у 33 (4,1%), которые приводили к летальным исходам у 9,1% больных.

Заключение. Наличие АВО-несовместимости может приводить к снижению эффективности алло-ТГСК при совпадении нескольких взаимопотенцирующих факторов за счет развития гемолитических осложнений, усугубления степени тяжести других посттрансплантационных осложнений. АВО-несовместимость сопряжена с увеличенным периодом восстановления эритроидного роста кроветворения, что требует более длительной и массивной заместительной гемотрансфузионной терапии. Предварительная подготовка трансплантата гемопоэтических стволовых клеток позволяет снизить вероятность развития гемолитических осложнений при АВО-несовместимости.

Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Борзенкова Е.В., Залялов Ю.Р., Козлов А.В., Цветкова Л.Ю., Смыкова О.Г., Афанасьев Б.В.

ИММУНОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА ПОСЛЕ НЕУДАЧИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Терапия ниволумабом высокоэффективна у пациентов с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина. Тем не менее, у значительной части пациентов развивается резистентность к монотерапии ниволумабом. Терапевтические опции в этой ситуации очень мало. Брентуксимаб ведотин и бендамустиб, также, высокоэффективны у пациентов с резистентностью к химиотерапии.

Цель данного пилотного исследования NCT03259529 является определение безопасности и эффективности двух терапевтических комбинаций: ниволумаб с бендамустином и ниволумаб с брентуксимаб ведотином у больных с рецидивом/резистентным течением лимфомы Ходжкина после неудачи монотерапии ниволумабом.

Материалы и методы. В исследование были включены 37 больных в возрасте от 21 до 60 лет, средний возраст 30 лет. Все пациенты подписали информированное согласие. Больных разделили на две группы: В 1-ю группу вошли больные, получившие ниволумаб в сочетании с бендамустином (Benda, $n = 27$), 2-ю группу составили больные, получившие ниволумаб и брентуксимаб ведотин (BV, $n = 10$). У всех больных ранее было прогрессирование лимфомы на фоне терапии ниволумабом; медиана циклов лечения ниволумабом 18 (12–24). 18 (56%) из 27 больных из группы Benda ранее лечились бендамустином, 7 (70%) из 10 пациентов из группы BV ранее получали брентуксимаб ведотин. В группе Benda схема лечения была следующей: 90 мг/м² или 70 мг/м² бендамустиб в дни 1 и 2 и 2 или 3 мг/кг массы тела ниволумаб в дни 1 и 14. Циклы повторяли каждые 28 дней, до трех циклов терапии. В группе BV ниволу-

маб вводили в дозе 3 мг/кг и брентуксимаб в дозе 1,8 мг/кг в день 1 каждого цикла. Лечение повторяли каждый 21 день. Длительность лечения составила до трех циклов. Все больные, получившие не менее одного цикла, были включены в анализ безопасности. Токсичность оценивали по NCICTAE критериям (версия 4.03). Оценку эффективности проводили по критериям Лугано 2014 по результатам ПЭТ/КТ после трех циклов терапии. Медиана наблюдения составила 6,4 (2,3–12,6) мес для группы Benda и 7,6 (4–9,7) мес для группы BV.

Результаты и обсуждение. Негативные явления были зарегистрированы у 25 (93%) из 27 больных в группе Benda, из них у 30% были 3–4-й степени. Наиболее часто встречалась усталость, тошнота и лихорадка. Ня 3–4-й степени включали 4 случая пневмонии, 1 – увеит, 1 – тяжелая инфузионная реакция, 1 – колит. Одному пациенту лечение было прекращено из-за Ня. В группе BV Ня наблюдали у 9 (90%) из 10 больных. Наиболее частыми Ня были лихорадка, усталость. Среди Ня 3-й степени был 1 случай тромбоцитопении и 1 случай кожной сыпи. В группе Benda ответ на терапию оценили у 26 пациентов. Общий ответ составил 77% (ПР 44%, ЧР 33%). В группе BV общий ответ составил 70% (ПР 30%, ЧР 40%). Случаев смерти, связанных с лечением, не было.

Заключение. Предварительные данные свидетельствуют о переносимой токсичности и об эффективности предложенных комбинаций терапии у пациентов с прогрессированием или рецидивом после монотерапии бендамустином. Негативные явления встречаются часто, но они хорошо контролируются.

Лобанова Т.И., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Гаврилина О.А., Лукьянова И.А., Савченко В.Г.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ КУРСОВ КОНСОЛИДАЦИИ «7+3» VS «FLARIDA» НА ЗНАЧЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) является неотъемлемой частью программного лечения больных острыми лейкозами. Для больных острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ), у которых нет молекулярных маркеров МОБ, метод многоцветной проточной цитофлюориметрии (МПЦ) может стать оптимальным подходом для детекции остаточной опухолевой популяции клеток. Степень редукции опухолевого клона ОМЛ в зависимости от интенсивности химиотерапевтического (ХТ) воздействия изучена недостаточно.

Цель работы – оценить показатели МОБ у больных ОМЛ после различных по интенсивности курсов консолидации: «7+3» vs «FLARIDA» и сопоставить их с клиническими данными.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» в проспективное исследование (с марта 2016 г.) включены 55 пациентов с впервые установленным диагнозом ОМЛ (Мс возраста 40 лет, м/ж 1/1,6). Группы прогноза по критериям ELN распределялись следующим образом: 38% – благоприятный ($n = 21$), 38% – промежуточный ($n = 21$), 24% – неблагоприятный ($n = 13$). МОБ методом МПЦ оценивали на проточном цитометре (BD FACS Canto II) с помощью стандартизированной панели моноклональных антител (против антигенов CD45, CD34, CD117, CD33, HLA-DR, CD56, CD19, CD2, CD4, CD7, CD65, CD66b, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD99) после 1-го курса индукции и 2–3 курсов консолидации. При любом детектируемом значении МОБ-статус принимали за МОБ-положительный (МОБ+). Сравнивали частоту достижения МОБ-негативного статуса (МОБ-) в зависимости от группы риска ELN. До марта 2017 г. всем больным выполняли программу «7+3» (оценено $n = 53$), с марта 2017 г. (оценено $n = 13$) больным проводили консолидирующие курсы по программе «FLARIDA» (флударабин 30 мг/м² 1–4 дни,

идарубицин 8 мг/м² в 1,3 дни, цитарабин 1 г/м² 1–4 дни). После окончания курса «7+3» и курса «FLARIDA» вновь оценивали значение МОБ, сравнивали продолжительность миелотоксического агранулоцитоза (МТА), период цитопении и частоту развития септических осложнений (СО) в посткурсовом периоде.

Результаты и обсуждение. После 1-го курса «7+3» у 34 (64%) больных подтвердили полную ремиссию (ПР), смерть в индукции у 5 (9,4%), рефрактерными оказались 14 (26%). У 22(67%) больных в ПР МОБ-статус был негативным, у 11 (33%) МОБ+, 1 больной не был оценен по МОБ. Вероятность развития рецидива коррелировала с МОБ-статусом после 1-го курса (рис. 1; $p = 0,0016$). Доля больных МОБ+ была ассоциирована с риском ELN (0, 54 и 57%; $p = 0,009$ для благоприятного, промежуточного и неблагоприятного рисков соответственно). После 2-го курса («7+3» $n = 26$, «FLARIDA» $n = 8$) доля МОБ+ не различалась у больных на «7+3» и «FLARIDA» (рис. 2, 19% vs 37,5%; $p = 0,289$). Выявлена высокая токсичность курса «FLARIDA»: достоверно значимые различия в периоде МТА и цитопении (23,2 vs 14,8 дней; $p = 0,015$, и 46 vs 27,6 дня; $p = 0,0014$), а также высокая частота развития СО (66,7% vs 21,5%; $p = 0,012$).

Заключение. Применение интенсифицированных курсов ХТ у взрослых больных ОМЛ сопряжено с высокой токсичностью и не влияет на снижение значения МОБ, а значит, вероятно, и на долгосрочный прогноз. Стандартная ХТ показала себя как наиболее применимая схема лечения больных ОМЛ, а отсутствие МОБ после 1-го курса ХТ было ассоциировано с благоприятным прогнозом. Необходимы исследования новых препаратов, применение таргетной терапии для направленного воздействия на остаточный лейкоэмический клон.

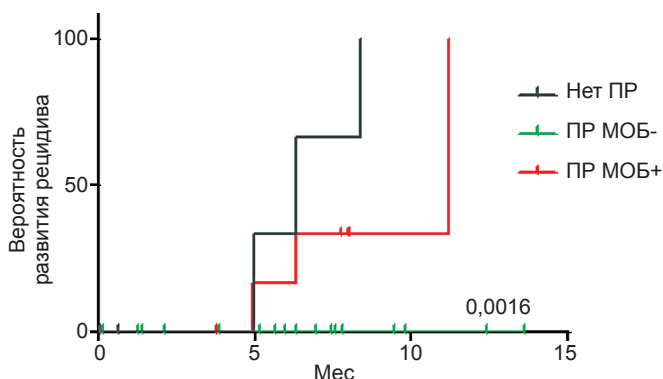


Рис. 1. МОБ-статус после 1-го курса индукции и вероятность развития рецидива

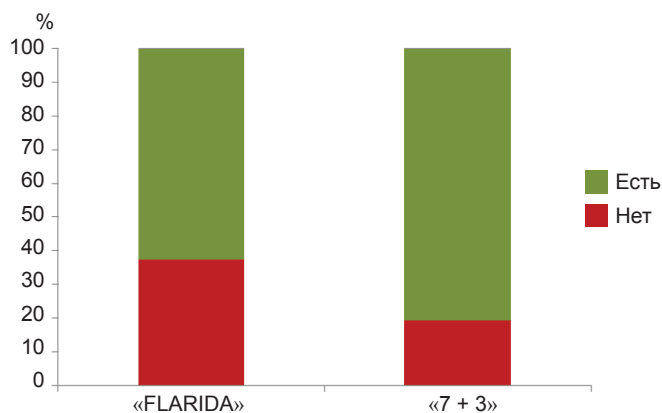


Рис. 2. МОБ-статус после 2-х курсов

Мальчикова А.О., Клясова Г.А.

СПОСОБНОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ БИОПЛЕНК СРЕДИ ИЗОЛЯТОВ CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ОТ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ И БЕЗ ОПУХОЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Инвазивный кандидоз (ИК) входит в число ведущих инфекционных осложнений у больных с опухолями системы крови. Наиболее частой формой ИК является кандидемия. Разные виды *Candida* обладают неодинаковой способностью к развитию инфекции, и одним из параметров, оказывающих на это влияние, является способность к формированию биопленок.

Цель работы – оценить способность к формированию биопленок среди изолятов *Candida*, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями и без опухолей системы крови.

Материалы и методы. Определение способности к формированию биопленок изолятами *Candida* проводили согласно методу, предложенному M. Tumbarello и соавт. (PLoS ONE, 2012). Способность к формированию биопленок определяли количественно, используя соль тетразо-

ля, спектрофотометрически при длине волны 490 нм. Изоляты *Candida*, имеющие оптическую плотность (ОП) более или равную 0,1, оценивали как способные к формированию биопленок.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 109 изолятов *Candida*, выделенных из гемокультуры, из них 22 *C. albicans*, 22 *C. parapsilosis*, 22 *C. tropicalis*, 22 *C. glabrata* и 21 *C. krusei* (55 изолятов от больных с опухолями системы крови и 54 – от больных без опухолей системы крови). Способность к формированию биопленок была выявлена у 59 (54%) изолятов *Candida*, из них 33 (60%) были выделены от больных с опухолями системы крови и 26 (48%) – от больных без опухолей системы крови (см. таблицу). Разные виды *Candida* имели неодинаковую способность к формированию биопленок. Достоверно реже образовывали биопленку изоляты *C. albicans* (32%) в сравнении с изолятами *Candida*

non-albicans (60%; $p = 0,02$). Способность к формированию биопленок чаще определяли у *C. tropicalis* (82%), *C. krusei* (81%) и *C. parapsilosis* (50%). Не было выявлено статистически значимых отличий в способности к формированию биопленок среди изолятов *Candida*, полученных от больных с опухолями и без опухолей системы крови. Среди *Candida*, выделенных от больных с опухолями системы крови, способность к формированию биопленок преобладала у *C. krusei* (91%), *C. tropicalis* (82%) и *C. parapsilosis* (73%) в сравнении с *C. albicans* (18%; $p < 0,05$). Среди

Candida, полученных от больных без опухолей системы крови, статистически значимо чаще биопленки образовывали *C. tropicalis* (82%) и *C. krusei* (70%) в сравнении с *C. glabrata* (18%; $p < 0,05$).

Заключение. Способность к формированию биопленок была неодинаковой у разных видов *Candida* и чаще определялась у изолятов *C. tropicalis* (82%) и *C. krusei* (81%). Не было выявлено статистически значимых различий в способности к формированию биопленок среди изолятов *Candida*, полученных от больных с опухолями и без опухолей системы крови.

Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А.

БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОК С ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ (ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. У 5–10% женщин во время беременности может наблюдаться тромбоцитопения. В 75% случаев регистрируется гестационная тромбоцитопения. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) составляет около 3% тромбоцитопений беременных. Для повышения количества тромбоцитов до минимального безопасного уровня 35% женщин во время беременности и/или перед родоразрешением нуждаются в специфической терапии. Беременность может служить триггерным фактором развития рецидива хронической ИТП или явиться причиной впервые диагностированной.

Цель – оценка особенностей течения ИТП у беременных.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 62 амбулаторных карт пациенток с диагнозом ИТП и беременностью, наблюдавшихся в отделении стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в 2015–2017 гг.

Результаты. У 62 беременных женщин с ИТП (медиана возраста 29 лет) было зарегистрировано 70 беременностей. Родилось 69 детей, выкидышами на ранних сроках закончились 6 беременностей. У 56 (90%) женщин родился 1 ребенок, у 5 (8%) – 2 детей, у 1 (2%) – 3 детей. Пациенток разделили на две группы: 1-я группа – беременные женщины с установленным диагнозом ИТП, 2-я группа – с впервые выявленным заболеванием.

У 53,7% женщин 1-й группы беременность была запланированной и лечение в качестве подготовки к ней обеспечивало нормальное течение гестационного периода и неосложненные роды. Частота геморрагического синдрома в двух группах не отличалась (40,5% против 45,3% соответственно). Количество тромбоцитов при геморрагическом синдроме в среднем не превышало $30,0 \times 10^9/\text{л}$ и варьировало от $4,0$ до $63,0 \times 10^9/\text{л}$. В зависимости от степени тяжести отмечалось преобладание женщин с геморрагическим синдромом средней степени тяжести (52,5% случаев), умеренной (37,5%), тяжелой степени (10%)

У 34 больных проводили специфическое лечение ИТП, в основном при наличии геморрагического синдрома (67,7%). Терапия, кортикостероидными гормонами (ГКС), внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и их комбинации, оказалась эффективной у 46% женщин: в 1-й группе у 52,5%, во 2-й группе у 44,7% больных.

Перед родоразрешением количество тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ регистрировали у 6,5% женщин, $20–49 \times 10^9/\text{л}$ – у 9%, у большинства ($84,5\%$) – более $50 \times 10^9/\text{л}$. Медиана количества тромбоцитов в 1-й группе была достоверно ниже ($71 \times 10^9/\text{л}$), чем во 2-й ($89 \times 10^9/\text{л}$). Лекарственную подготовку к родоразрешению проводили у 61,7% беременных в связи с наличием геморрагического синдрома. У 78,7% женщин роды были самостоятельными, у 23,3% – путем кесарева сечения. Физиологическая кровопотеря в родах отмечалась у 53,6% пациенток, патологическая пограничная – у 25%, патологическая – у 21,4%.

Тромбоцитопения регистрировалась у 28,3% детей: менее $20 \times 10^9/\text{л}$ – у 5,4%, $20–49 \times 10^9/\text{л}$ – у 4,7%, $50–100 \times 10^9/\text{л}$ – у 18,2%. Медиана количества тромбоцитов у детей в обеих группах была одинаковой (более $100 \times 10^9/\text{л}$). Лечение (ВВИГ, ГКС) получили 22,5% новорожденных, количество тромбоцитов у них колебалось от 3 до $40 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $26 \times 10^9/\text{л}$), чаще тромбоцитопения купировалась самостоятельно.

Заключение. ИТП не является противопоказанием к беременности. Однако беременность может служить триггерным фактором развития как рецидива, так и впервые выявленной ИТП. Прерывание беременности у пациенток с ИТП выполняется только по акушерским показаниям. Своевременная и адекватная терапия обеспечивает вынашивание беременности и родоразрешение без осложнений. Тактика ведения беременных женщин с ИТП в анамнезе и с впервые диагностированной ИТП одинакова. Беременные с ИТП требуют пристального совместного наблюдения у гематолога и акушера-гинеколога.

Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Устинова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Паровичникова Е.Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ (2007–2016 ГГ.)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Современные программы лечения больных апластической анемией (АА) включают два основных терапевтических направления: трансплантация аллогенного костного мозга (ТКМ) и комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ). Результаты этих двух методов лечения во многом определяются возрастом больных: у молодых больных (моложе 20 лет) эффективность ТКМ значительно превышает эффективность ИСТ, но у больных более старшего возраста результаты лечения сравнимы (А. Vasigaluro и соавт., 2016). Методом выбора для большинства взрослых больных АА остается комбинированная ИСТ.

Цель работы – анализ эффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии больных АА (2007–2016 гг.).

Материалы и методы. В данную работу были включены 130 больных АА (66 мужчин и 54 женщины), получавших ИСТ в НМИЦ гематологии в 2007–2016 гг. Ме возраста составила 25 (17–65) лет. Медиана болезни 5 (1–81) мес, у 66% больных была диагностирована тяжелая АА, у 34% – нетяжелая АА. Анализ эффективности ИСТ проводили у 120 больных АА. В группу анализа не были включены 8 больных ТАА, умерших в течение первых 3 мес от начала лечения от тяжелых инфекционных осложнений (ранние смерти – 6,2%) и 2 больных АА, течение заболевания которых неизвестно. Ме продолжительности наблюдения 55(6–120) мес. ПНГ-клон был выявлен у 67% больных АА. Ме размера ПНГ-клона по гранулоцитам – 2,5 (0,01–99,5)%. Лечение проводили по классическому протоколу комбинированной ИСТ: лошадиный анти-

моцитарный глобулин – АТГ и циклоспорин А – ЦсА.

Результаты и обсуждение. Большинство (83%) больных положительно ответили на комбинированную ИСТ, но полные ремиссии были получены только у 46%. Для достижения положительного ответа оказалось у 75% больных достаточным проведение одного курса АТГ, еще у 23% потребовался 2-й курс АТГ, у 2% больных положительный ответ был отмечен после 3-го курса АТГ. Большинство из ответивших больных (93%) достигают положительного ответа через 3–6 мес от начала лечения. Поэтому 3–6-й месяцы после 1-го курса АТГ при отсутствии ответа на 1-ю линию терапии можно считать оптимальным сроком проведения 2-го курса АТГ. Для достижения ответа 81% больных АА ПНГ клон+ было достаточно проведение 1 курса АТГ, в то время как положительно ответили после 1-го курса АТГ только 53% больных АА ПНГ клон ($p = 0,02$). Рецидивы наблюдались у 13% больных. Ме развития рецидива 18 (10–48) мес. На возобновление ИСТ ответили 73% больных, при этом у 55% больных были получены повторные ремиссии. Вероятность общей 10-летней выживаемости – 85% (95% ДИ 42–100).

Заключение. Таким образом комбинированная ИСТ эффективна у большинства больных АА, но одной трети больных для достижения стабильного положительного ответа необходимо проведение повторного курса АТГ с последующим длительным приемом ЦсА. Оптимальный срок проведения 2-го курса АТГ при отсутствии ответа на 1-ю линию терапии 3–6-й месяцы после начала лечения.

Новичкова Г.А., Горонкова О.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭЛТРОМБОПАГ У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ПРИОБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, г. Москва

Вступление. Современная терапия детей и молодых взрослых с впервые установленным диагнозом приобретенной апластической анемии (АА) включает трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного HLA-совместимого донора либо, при отсутствии такового, комбинированную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) антитимоцитарным глобулином (АТГ) и циклоспорином. Стандартная комбинированная ИСТ позволяет достигнуть гематологического ответа у 2/3 пациентов, но приблизительно у трети ответивших пациентов развивается рецидив заболевания. У трети пациентов отмечается рефрактерное течение заболевания, сохраняется тяжелая цитопения и глубокий дефицит гемопоэтических стволовых клеток. У пациентов с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием возможно применение альтернативных иммуносупрессивных препаратов, однако, их эффективность невысокая. Недавно проведенные клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность элтромбопага в лечении пациентов с рефрактерной апластической анемией, а также в первой линии терапии в сочетании с ИСТ. Было показано, что лечение элтромбопагом позволяет не только повысить уровень тромбоцитов, но и получить ответ со стороны других ростков кроветворения.

Цель работы – проанализировать опыт применения элтромбопага у детей и молодых взрослых с приобретенной АА в НИИЦ ДГОИ.

Материалы и методы. В данном исследовании мы проанализировали применение элтромбопага у 26 детей и молодых взрослых с ПАА с 2012 по 2017 гг.: 17 пациентов с рефрактерным заболеванием, 3 пациента в связи с рецидивом и 6 пациентов в 1-й линии терапии в сочетании со стандартной ИСТ. Медиана возраста пациентов составила 14,3 года (5,6–23,1 года), медиана наблюдения 9,8 мес (2,5–61 мес).

Результаты и обсуждение. Общая эффективность лечения наблюдалась у 12(46%) из 26 больных. Основным нежелательным явлением было умеренное и обратимое повышение печеночных трансаминаз у 8 (31%) из 26 больных, при этом только у 2 больных потребовалась окончательная отмена препарата в связи с повышением печеночных трансаминаз и общего билирубина IV стадии по СТСАЕ. У пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением заболевания гематологический ответ был достигнут у 8(40%) из 20 больных, при этом у 4 больных ответ сохраняется после отмены препарата. Терапия элтромбопагом у 1 пациента с минимальным ответом на 1 курсе ИСТ и генерализованной грибковой инфекцией позволила достигнуть стойкого парциального ответа и контроля грибковой инфекции; у 2 пациенток с рефрактерной к двум курсам ПАА – полного гематологического ответа и избежать ТГСК от альтернативного донора; в одном случае с рецидивом ПАА – парциального ответа и дождаться ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора; в 2 случаях применение элтромбопага в 1-й линии в комбинации с ИСТ у пациенток 17 и 18 лет ускорило достижение парциального и полного ответа соответственно, что позволило выписать их под наблюдение взрослого гематолога; и в 2 случаях применение элтромбопага в 1-й линии в комбинации с ИСТ у больных АА и большим клоном ПНГ позволило достигнуть полного гематологического ответа.

Заключение. Терапия элтромбопагом эффективна у больных ПАА, рефрактерной к стандартной ИСТ, и может являться альтернативой ТГСК у пациентов, не имеющих совместимых доноров. Терапия элтромбопагом в 1-й линии в сочетании со стандартной ИСТ в нашей небольшой группе пациентов также показала эффективность и безопасность.

Петинати Н.А., Дризе Н.И., Сац Н.В., Рисинская Н.В., Судариков А.Б., Дроков М.Ю., Дубняк Д.С., Крайзман А., Нарейко М.В., Попова Н.Н., Фирсова М.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДОНОРСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬЮ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ ПОВТОРНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ВНУТРИКОСТНОГО ВВЕДЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165 Москва, Россия

Вступление. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) участвуют в формировании ниш для стволовых кроветворных клеток и являются элементами, поддерживающими кроветворение. МСК донора могут служить источником восстановления ниш для кроветворных клеток у больных с несостоятельностью трансплантата (НТ) после трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток (алло-ТГСК). Так как при внутривенном введении МСК только в очень небольшом количестве попадают в костный мозг (КМ), в работе МСК имплантировали в губчатую ткань задних верхних остей подвздошных костей.

Цель работы: изучить результаты внутрикостного введения МСК больным с несостоятельностью трансплантата.

Материалы и методы. В ФГБУ НИИЦ гематологии Минздрава РФ для каждого больного индивидуально наращиваются МСК от собственного донора КМ, которые хранятся в замороженном виде. Наблюдалась 7 больных с НТ после алло-ТГСК. Во всех случаях была предпринята попытка повторной алло-ТГСК с одновременным введением МСК от донора КМ в ткань губчатой кости. У больных через 1, 2, 4, 5 и 9 мес после внутрикостного введения донорских МСК были выполнены пункции КМ. Из КМ культивировали МСК. На 1–3-м пассажах в МСК больных определяли химеризм с помощью метода STR-PCR.

Результаты и обсуждение. У всех описываемых больных, наблюдалась НТ (число лейкоцитов на +30-й день после алло-ТГСК было $0,06-0,3 \times 10^9/л$). В день повторной трансплантации, которые были выполнены через 50–147 дней после первой алло-ТГСК пока-

затели периферической крови больных были от $0,01$ до $0,4 \times 10^9/л$. Непосредственно перед повторной трансплантацией стволовых кроветворных клеток всем больным внутрикостно были введены МСК того же донора. После введения МСК в гребни подвздошных костей у больных не отмечалось других осложнений, кроме характерных для пункции КМ. В 5 из 7 случаев после внутрикостного введения МСК у больных отмечалось восстановление донорского кроветворения. На + 30 день после второй трансплантации, у больных число лейкоцитов составляло от $1,3-3,1 \times 10^9/л$. У всех больных с донорским кроветворением в момент проведения диагностических пункций был взят КМ для анализа химеризма в стромальных клетках-предшественниках. В пунктах КМ больных были изучены КОЕф и МСК. Суммарная клеточная продукция МСК за три пассажа у анализируемых больных была существенно снижена во все время наблюдения по сравнению с донорами и больными после одной алло-ТГСК. У всех 5 больных с восстановлением донорского кроветворения были выявлены стромальные клетки донора через 1–9 мес после второй трансплантации среди МСК ($9,4 \pm 3,3\%$) и КОЕф ($65,5 \pm 4,5\%$). Показано, что имплантированные МСК остаются локализованными в месте введения и не теряют способность к размножению.

Заключение. Можно предположить, что МСК участвовали в восстановлении ниш для гемопоэтических клеток донора или оказали иммуномодулирующее действие предотвратившее повторное отторжение трансплантата. Возможно, внутрикостная имплантация МСК может способствовать успеху второй трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Пономарев Р.В.¹, Модел С.В.¹, Зозуля Н.И.¹, Иванов В.А.², Мершина Е.А.³, Синицын В.Е.³, Лукина Е.А.¹

КОНСТРИКТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ У ПАЦИЕНТА С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ VII ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия;

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Россия;

³ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва, Россия

Вступление. Констриктивный перикардит – тяжелое последствие хронического воспаления перикарда, приводящее к нарушению заполнения желудочков сердца и развитию хронической сердечной недостаточности. Тяжелое течение заболевания с формированием «панцирного сердца» наиболее часто развивается в исходе туберкулезного процесса, а также после гемоперикарда или геморрагического перикардита. Представляется описание клинического случая констриктивного перикардита у пациента с редкой патологией плазменного гемостаза – наследственным дефицитом VII фактора свертывания крови.

Цель работы – показать сложность дифференциальной диагностики отечного синдрома у пациента с врожденной патологией плазменного гемостаза. Продemonстрировать возможность успешного выполнения высокотравматичных операций, включая перикардэктомию, у данной категории больных, при обеспечении адекватной гемостатической терапии.

Материалы и методы. У пациента 34 лет во время подготовки к забегу на марафонскую дистанцию развился генерализованный отечный синдром: гидроторакс, гидроперикард, асцит, гепатоспленомегалия. Было выполнено обследование, включающее биопсию легкого, выявлена следующая патология: дефицит VII фактора свертывания крови, множественные очаги кровоизлияний в легком. На основании клинической картины, результатов ультразвуковых и радиологических методов исследования, предположен диагноз сердечной недостаточности,

обусловленной констриктивным перикардитом. Диагноз подтвержден магнитно-резонансной томографией сердца. Пациенту выполнена субтотальная перикардэктомия, в периоперационном периоде проводилась заместительная гемостатическая терапия рекомбинантным активированным VII фактором свертывания крови, геморрагических осложнений не возникло.

Результаты и обсуждение: После оперативного вмешательства наблюдали положительную клиническую динамику: регресс одышки и отеков, повышение толерантности к физической нагрузке. Ультразвуковое исследование сердца показало улучшение диастолической функции правого желудочка сердца в динамике, увеличение насосной функции и производительности сердца, улучшение внутрисердечного кровотока. Длительность наблюдения составляет 11 мес. Состояние и самочувствие пациента остаются стабильно удовлетворительными. Дефицит VII фактора свертывания сохраняется и, очевидно, носит наследственный характер.

Заключение. Учитывая наличие морфологических признаков геморрагического синдрома в биоптате легкого, весьма вероятной представляется возможность кровоизлияний в полость перикарда, приведших в итоге к сращению перикардиальных листков. Выполнение перикардэктомии может рассматриваться в качестве метода лечения констриктивного перикардита у пациентов с наследственной патологией плазменного гемостаза при условии обеспечения адекватной заместительной гемостатической терапии.

Попова М.О., Рогачева Ю.А., Некрасова А.В., Циганков И.В., Базахел Али, Лепик К.В., Пирогова О.В., Дарская Е.И., Стельмах Л.В., Залялов Ю.Р., Моисеев И.С., Бондаренко С.Н., Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В.

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЛИМФОМАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТОВОГО (CIC725) СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

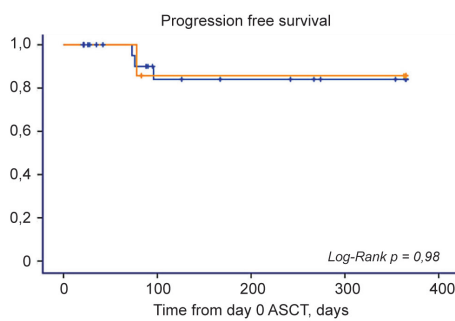
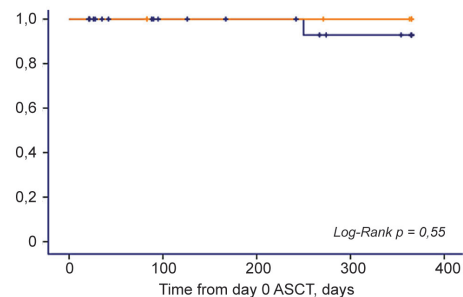
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) находятся в группе повышенного риска развития неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина. При внедрении высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) продемонстрировано, что аутологичная трансплантация стволовых клеток (ауто-ТГСК) является приемлемым, безопасным и эффективным методом лечения больных

лимфомами на фоне ВИЧ. Однако количество сравнительных исследований влияния статуса ВИЧ на результаты ауто-ТГСК ограничено.

Цель работы – оценить безопасность и эффективность высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК у больных лимфомами на фоне ВИЧ.

Материалы и методы. С января 2016 г. выполнены ауто-ТГСК у 7 больных ВИЧ-ассоциированными лимфомами. Для проведения сравнительного анализа, в исследование включены 28 больных лимфомами без ВИЧ-инфекции, которым выполнена ауто-ТГСК в тот же период времени (группа контроля, в соотношении 1:4). Проведена сравнительная оценка общей 1-годовой выживаемости, восстановления кроветворения, токсичности (СТСАЕ), выживаемости без прогрессирования и кумулятивной частоты рецидивов/прогрессирования в течение одного года после ауто-ТГСК.



— Control group — HIV group — Control — HIV

Рис. 1. Общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

лимфомами на фоне ВИЧ. Однако количество сравнительных исследований влияния статуса ВИЧ на результаты ауто-ТГСК ограничено.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость в течение 1 года после ауто-ТГСК у больных ВИЧ-ассоциированными лимфомами составила 100%, в группе сравнения – 96,4% ($p = 0,55$) (рис. 1, а), выживаемость без прогрессирования – 85,7%,

в группе сравнения – 89,3% (рис. 1, б) ($p = 0,98$). Куммулятивная частота рецидивов у больных ВИЧ-ассоциированными лимфомами составила 14,3% и не отличалась от группы сравнения – 10,7% ($p = 0,98$). При анализе токсичности и скорости восстановления кроветворения (рис. 2, а, б) значимых различий в группах сравнения не обнаружено.

Заключение. Предварительные данные подтверждают, что ВИЧ-статус не влияет на результаты ауто-ТГСК для лечения лимфом. Наличие ВИЧ-инфекции само по себе, не должно влиять на принятие решения о проведении высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК.

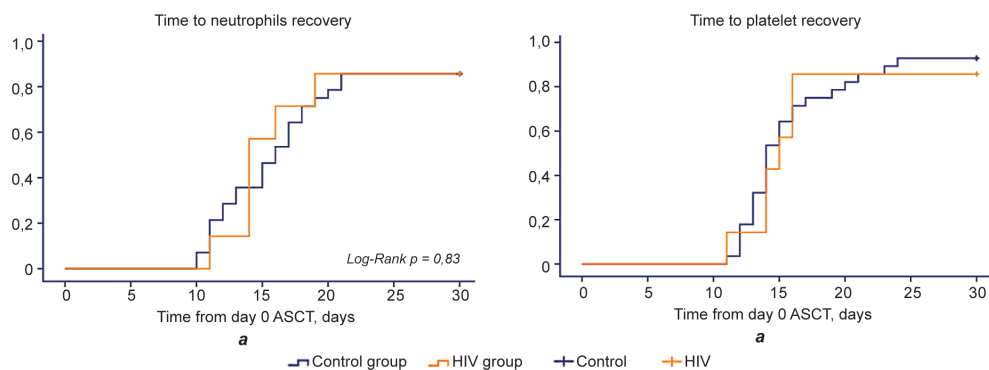


Рис. 2. Скорость восстановления кроветворения.

Пшеничникова О.С., Саломашкина В.В., Сурин В.Л., Перина Ф.Г., Лихачева Е.А., Зозуля Н.И.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ А В РОССИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия
ФБУЗ Свердловской области Областная детская клиническая больница №1, 620149, г. Екатеринбург, Россия;
Центр детской онкологии и гематологии, 620149, г. Екатеринбург, Россия

Вступление. Гемофилия А – рецессивное X-сцепленное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене фактора VIII (FVIII). К настоящему времени исследователями из разных стран мира идентифицировано около 3500 генных дефектов, приводящих к гемофилии А. Данная работа является первым в России масштабным исследованием молекулярной генетики этого заболевания.

Цель работы – исследование спектра мутаций в гене FVIII у российских больных гемофилией А.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты с гемофилией А и их родственники. ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови фенольным методом. Инверсию inv22 тестировали при помощи модифицированной методики LD-PCR. Инверсию inv1 выявляли по стандартной методике (Bagnall и соавт., 2001). Остальные мутации определяли при помощи секвенирования всех функционально важных участков гена FVIII по методу Сэнгера. Протяженные делеции исследовали с использованием LD-PCR. Для оценки асимметричной инактивации X-хромосомы применяли HUMARA-тест.

Результаты и обсуждение. Инверсия 22 (inv22) выявлена у 109 (55%) из 217 обследованных неродственных больных тяжелой формой гемофилии А. В семьях со спорадической гемофилией inv22 почти всегда возникала в сперматогенезе. Инверсия 1 (inv1) найдена у 10 (3,7%) из 270 обследованных неродственных больных, причем в 3 случаях она носила аномальный характер, сопряженный с делецией или дупликацией прилежащих областей. Мутации других типов выявлены у 72 неродственных пациентов, из них у 2 больных женского пола и у 2 пациентов мужского пола было выявлено по две мутации. Всего идентифицировано 66 различных генных дефектов, 31 из которых ранее в мировой популяции не встречался. Большинство нарушений представляют собой миссенс-му-

тации (50%) и нонсенс-мутации (18%). У 2 пациентов были выявлены крупные делеции, охватывающие один и 6 экзонов соответственно. Для обеих делеций определены точки разрыва в гене FVIII. В большинстве случаев выявленные нарушения были уникальными, и только 7 мутаций встретились более чем у одного пациента. Точечные замены в 16 из 52 случаев пришлось на динуклеотиды CpG, являющиеся горячими точками мутагенеза у эукариот. Микроделеция с.3637delA и микроинсерция с.4379insA, ассоциированные с олигоА-трактами, были выявлены у 5 и 3 пациентов соответственно. Сочетание этих мутаций с различными гаплотипами гена FVIII свидетельствует о полифилетичности их происхождения. Из 19 неродственных больных ингибиторной формой гемофилии А у 12 (63%) была выявлена инверсия inv22, у 1 (5%) – инверсия inv1, у 6 (32%) мутации другого типа (3 миссенс-мутации, 2 нонсенс-мутации и одна мутация сплайсинга). С использованием мутационного анализа проведено определение носительства гемофилии А для женщин из шести семей, где косвенный анализ по полиморфным маркерам гена FVIII оказался не информативным. Показано отсутствие носительства заболевания у 5 пациенток из семей со спорадической гемофилией, которые ранее были отнесены к группе высокого риска по результатам косвенной ДНК-диагностики (возникновение мутаций в оогенезе).

Заключение. Данная работа является первым в России масштабным исследованием молекулярной генетики гемофилии А, в ходе которого выявлены мутации в гене FVIII у 191 неродственного пациента преимущественно с тяжелой формой заболевания. Для ряда генных дефектов выяснен характер их происхождения. С использованием мутационного анализа проведена успешная диагностика носительства гемофилии А для женщин, у которых косвенный анализ по полиморфным маркерам гена FVIII оказался не информативным.

Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У., Быкова Т.А., Дарская Е.И., Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Эстрина М.А., Бабенко Е.В., Алянский А.Л., Бархатов И.М., Афанасьев Б.В.

ТЯЖЕЛАЯ ГИПОФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК: ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Вступление. Тяжелая гипофункция трансплантата (тГФТ) остается серьезным осложнением алло-ТГСК. С учетом множества причин цитопений после ТГСК до настоящего времени отсутствуют общепринятые критерии диагноза и устоявшиеся представления о частоте и факторах риска тГФТ.

Цель работы – с использованием строгих критериев оценить частоту возникновения, предтрансплантационные факторы риска и исходы тГФТ, не связанной с тяжелой реакцией «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ).

Материалы и методы. В ретроспективный и проспективный анализ функции трансплантата в период с 2008 по 2016 гг. включено 698 взрослых больных (388 мужчин и 310 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет (медиана возраста 31 год) с документированным приживлением по-

сле алло-ТГСК по поводу разных диагнозов (ОМЛ у 314, ОЛЛ у 179, ХМЛ у 57, ЛХ у 38, НХЛ у 18, ХЛЛ у 13, МДС у 35, ПМФ у 13, МДС/ХМПЗ у 7, ТАА у 24). Критериями тГФТ были: 1) цитопения как минимум в 2/3 линий: нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/л$, тромбоциты менее $20 \times 10^9/л$ или гемоглобин менее 70 г/л в любое время после достижения приживления; 2) полный или стабильный смешанный донорский химеризм более 90%; 3) отсутствие рецидива заболевания, отторжения трансплантата и острой РТПХ 3–4-й степени. Анализ факторов риска включал возраст, пол, диагноз и ремиссионный статус острых лейкозов, концентрацию ферритина, тип донора, совместимость по полу и группе крови, беременность донора, источник трансплантата, количество трансплан-

тированных нуклеарных и CD34⁺-клеток, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ. Кумулятивная частота тГФТ была рассчитана с учетом предшествующих конкурирующих событий (смерть, рецидив, отторжение и тяжелая оРТПХ). Анализ независимых предтрансплантационных факторов риска был проведен в регрессионной модели пропорциональных рисков для конкурирующих событий [J.Fine, R.Gray, 1999].

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения после алло-ТГСК 410 дней (16–2926) тГФТ развилась у 101 (14,5%) пациентов с кумулятивной частотой 11,4% (95% ДИ: 9–14) и 14,5% (95% ДИ: 12–17) на 100 и 365-й день соответственно. Медиана времени между алло-ТГСК и дебютом тГФТ составила 50 (13–641) дней. Анализ диагноза и статуса заболевания перед ТГСК выявил три группы риска развития тГФТ: низкий (ТАА, острые лейкозы в ремиссии, ХМЛ, лимфомы), промежуточный (острые лейкозы вне ремиссии) и высокий (МДС, МДС/ХМПЗ, ПМФ) с кумулятивной частотой 11, 20 и 35% в течение 1 года соответственно ($p < 0,001$). Другими потенциальными факторами риска были тип донора (13% для совместных родственных и неродственных, 42% для гаплоидентичных доноров; $p < 0,001$) и концентрация ферритина

перед ТГСК > 75-го перцентиль (12% против 26%; $p = 0,009$). Многофакторный анализ подтвердил значимость диагноза и статуса заболевания (HR 1,73; 95% ДИ 1,25–2,41; $p = 0,0011$), а также концентрации ферритина (HR 2,22; 95% CI 1,3–3,79; $p = 0,0037$). 50 (50%) больных восстановили хорошую функцию трансплантата с медианой продолжительности тГФТ 39 (7–147) дней. В остальных случаях имелись неблагоприятные исходы тГФТ: смерть (27), рецидив (19, медиана 75 дней), отторжение трансплантата (5, медиана 52 дня от дебюта тГФТ).

Заключение. В большом когортном исследовании взрослых больных документирована частота тГФТ после алло-ТГСК (14,5% в течение 1 года). Ключевыми предтрансплантационными факторами, ассоциированными с повышенным риском тГФТ, явились диагнозы МДС, МДС/ХМПЗ и ПМФ, ТГСК вне ремиссии при острых лейкозах и высокий уровень ферритина. В половине случаев тГФТ имела благоприятный исход, в том числе смерть от осложнений цитопении, последующие рецидивы заболевания и отторжение трансплантата, что должно учитываться при мониторинге и определении тактики терапии после алло-ТГСК.

Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н. Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Гальцева И.В., Куликов С.М., Бондаренко С.Н., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Лукьянова И.А., Лобанова Т.И., Усикова Е.И., Зарубина К.И., Савченко В.Г.

БЛИНАТУМОМАБ В СОЧЕТАНИИ С ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление: Наличие BCR-ABL, делеций IKZF1 или мутаций FLT3, активирующих онкогенные тирозинкиназы, относятся к неблагоприятным факторам прогноза у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). Использование тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ) в сочетании с блинатумомабом (биспецифичным анти-CD19/CD3 миноклональным антителом) (БМА) является перспективным подходом к лечению рецидивов и рефрактерных форм (Р/Р) ОЛЛ. Ретиноидные соединения показали антилейкемическую активность при ОЛЛ с делециями IKZF1.

Цель работы – оценить токсичность и эффективность сочетания БМА и ТКИ ± ATRA у больных Р/Р ОЛЛ.

Материалы и методы: С октября 2015 по ноябрь 2017 г. 11 больных Р/Р ОЛЛ были пролечены БМА в сочетании с ТКИ. Медиана возраста составила 32 года (24–49 лет), 8 женщин и 3 мужчин. Медиана наблюдения 14 (6–24) мес. Диагноз BCR-ABL-позитивного ОЛЛ был установлен у 8 пациентов (1 – первичнорефрактерный ОЛЛ, 6 – разрывные рецидивы и 1 – цитогенетический рецидив). Делеции IKZF1 выявлены у 2 больных, мутация FLT3-ITD – у 1 больного. Мутация T3151 выявлялась у 2 больных BCR-ABL-позитивным ОЛЛ. У всех больных подтверждена высокая экспрессия CD19. У всех больных проводилась терапия БМА в сочетании с ТКИ. БМА вводили курсами по 28 дней в дозе 28 мкг/день внутривенно непрерывно (4 курса с 2-недельными интервалами). ТКИ назначали в стандартных дозах.

Результаты и обсуждение. Ни у одного больного не наблюдалось миелосупрессии, что позволило выполнять лечение БМА амбулаторно со 2-го курса у 8 больных. У 3 больных лечение БМА проводили в стационаре. Фебрильная лихорадка наблюдалась у 9 больных на 1-м курсе, у 2 больных на 2-м курсе БМА. Нейротоксичность БМА наблюдалась у

2 больных: у 1 неврит лучевого нерва и у 1 неврит тройничного нерва. У 10 больных наблюдалось значимое снижение содержания IgG, IgM и IgA крови, что потребовало заместительной терапии внутривенным IgG. У 1 больного на сорафенибе наблюдался ладонно-подошвенный синдром, который регрессировал после кратковременной отмены сорафениба. Диарея наблюдалась на дазатинибе у 3 больных и разрешилась после смены на нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза в день у 1 больной и на босутиниб у 2 больных. CMV-колит был диагностирован у 3 больных с диареей, у 1 из них колит был язвенным с кишечным кровотечением. Гиперемия и отек лица и носа наблюдался у 1 больной на дазатинибе, что регрессировало после смены дазатиниба на нилотиниб. Сухость кожи отмечалась у 2 больных на фоне лечения третиноином. К концу 1-го курса у 10 больных были достигнуты полные ремиссии, включая 1 больную с мутацией T3151, у 1 больной наблюдалась прогрессия ОЛЛ (2-я больная с мутацией T3151). На протяжении последующих курсов БМА была достигнута молекулярная ремиссия у 9 больных, цитогенетическая ремиссия – у 1 больной. У 6 больных выполнена алло-ТКМ, включая 1 – от гаплосовместимого донора. 2-м больным в молекулярной ремиссии выполнена ауто-ТКМ. Всем больным после ТКМ возобновлена поддерживающая терапия ТКИ ± ATRA.

Заключение. Таким образом, терапия БМА в сочетании с ТКИ не приводит к развитию миелосупрессии, и лечение у тяжело предлеченной когорты пациентов с Р/Р ОЛЛ возможно в амбулаторных условиях, по крайней мере со 2-го курса. Следует отметить высокую степень достижения молекулярных ремиссий. Нужно подчеркнуть, что глубокая V-клеточная деплеция сопровождается снижением всех нормальных иммуноглобулинов и высокой частотой CMV-инфекций, что требует регулярного возмещения внутривенными препаратами человеческого IgG.

Спирин М.В., Терехова И.В., Галстян Г.М.

АЛГОРИТМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Сосудистый доступ необходим для лечения большинства заболеваний системы крови. Особенности сосудистого доступа в гематологии являются необходимостью внутривенного введения лекарственных препаратов, массивные инфузионные программы, большая продолжительность лечения, наличие геморрагического синдрома, возможное сдавление крупных венозных сосудов опухолевыми конгломератами.

Цель работы – разработка алгоритма обеспечения центрального венозного сосудистого доступа у гематологических больных.

Материалы и методы. Проведен анализ обеспечения центрального венозного доступа сосудистого доступа у гематологических больных с 2014 по 2017 гг. пункцию центральных вен выполняли в условиях ультразвуковой (УЗ) навигации. Позиция дистального конца центрального венозного катетера (ЦВК) определяли с помощью внутрисердечного электрода и ЭКГ-мониторинга. Установку долговременных венозных

устройств (ДВУ) – периферически-имплантируемых ЦВК (ПИ-ЦВК), туннелируемых ЦВК Хикмана/Леонарда, полностью имплантируемой венозной порт-системы выполняли в условиях рентгенологического контроля в ангиохирургической операционной. Безопасным считали количество тромбоцитов крови перед катетеризацией > 20 × 10⁹/л, а при установке ДВУ > 50 × 10⁹/л.

Результаты и обсуждение. Ежегодная потребность в катетеризации центральных вен составляет 1800 ЦВК. Применение УЗ-контроля снизило частоту ранних осложнений: за 3 года было ни одного случая пневмоторакса, гемоторакса, случайная пункция артерий была в 0,1% случаев. Разработан алгоритм обеспечения центрального венозного доступа. Больным острым миелоидным лейкозом при проведении индукционных и консолидирующих курсов химиотерапии показана установка нетуннелируемых ЦВК, применение ДВУ не оправданно из-за высокого риска инфицирования. У больных острым промиелоцитарным лейкозом при наличии

геморрагического синдрома в дебюте заболевания безопасна установка высокопоточных ПИ-ЦВК. У больных острым лимфобластным лейкозом при проведении индукционной химиотерапии устанавливается нетуннелируемый ЦВК. Для последующего лечения могут быть установлены ДВУ. При проведении трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) устанавливают нетуннелируемый катетер с антибактериальным покрытием. При алло-ТГСК показана установка туннелируемых катетеров для длительного (4–6 мес) использования. Больным первичной медиастинальной лимфомой, болезнью Ходжкина с поражением средостения перед установкой ЦВК показано выполнение компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением

для выявления сдавления крупных венозных сосудов, синдрома верхней полой вены (СВПВ). При СВПВ показана катетеризация бедренной вены кратковременным ЦВК или ДВУ. Остальным больным лимфомами и множественной миеломой в зависимости от планируемого лечения могут быть установлены нетуннелируемый катетер, ДВУ. Обеспечение сосудистого доступа у больных с врожденными и приобретенными коагулопатиями зависит от характера нарушений гемостаза и планируемого лечения. Могут быть установлены нетуннелируемый катетер, ДВУ.

Заключение. Применение дифференцированного подхода к обеспечению центрального венозного доступа у гематологических больных позволяет улучшить качество их жизни и результаты лечения.

Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Пустовая Е.И., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О., Ковригина А.М., Трацевская Ж.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Существуют разные методы лечения больных истинной полицитемией (ИП) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ). Некоторые подходы считаются стандартами терапии (гидроксикарбамид), некоторые – исследуют в клинических испытаниях, например, препараты рекомбинантного (рИНФ) и пегилированного интерферона (пегИНФ). Если по результатам таких исследований будет доказано преимущество изучаемых методов лечения, они могут стать новым стандартом лечения.

Цель работы – проведение сравнительной оценки эффективности различных методов терапии у больных ИП и ЭТ.

Материалы и методы. В исследование включаются больные ИП и ЭТ. Диагноз установлен на основании критериев ВОЗ (2016). Первая контрольная точка – 6 мес терапии (клинико-гематологический и молекулярный ответы). Вторая контрольная точка – 12 мес терапии (клинико-гематологический, молекулярный, гистологический ответы). В исследовании включили 63 больных: 1-я группа – 33 больных, получающих терапию пегИНФ α -2b, из них 10 получали предыдущее лечение; 2-я группа – 23 больных на терапии гидроксикарбамидом; 3-я группа – 7 больных на терапии рекомбинантным интерфероном α (рИНФ).

Результаты и обсуждение. В сравниваемых группах выявлены различия по возрасту: больные, получающие терапию гидроксимочевой старшего возраста. Потребность в кровопусканиях была у 36% больных в 1-й группе, у 9% во 2-й, у 14% в 3-й группе. К 6 мес

терапии у 43% больных, получавших пегИНФ наблюдалась полная клинико-гематологическая ремиссия, у 36% отмечена частичная клинико-гематологическая ремиссия, стабилизация заболевания – у 21%, прогрессирования заболевания не зафиксировано. К 12-м мес терапии при сравнении зависимости эффекта терапии от варианта применяемой терапии статистически значимых различий не получено ($p = 0,2462$; точный критерий Фишера). Во всех трех группах отмечалось снижение аллельной нагрузки JAK2: с 50 до 19%; с 22,3 до 15,8%; с 50 до 7,19% соответственно. Чем ниже аллельная нагрузка, тем лучше ответ на терапию, что наблюдалось во всех проанализированных группах. Оценка гистологических изменений проведена у 7 больных в 1-й группе, из них у 2 отмечена положительная динамика, у остальных – стабилизация. Гематологические НЯ чаще наблюдались у больных, получавших терапию пегИНФ. Местные реакции, как правило, развивались на 3–7-й день в виде гиперемированной макулы в месте инъекции, на самочувствии пациентов никак не сказывались. Также как и выпадение волос. В 1-й группе больные отмечали: сухость кожных покровов, у пожилых больных появлялись новые кератомы, пациентов беспокоил стоматит. Гриппоподобный синдром был наиболее частым осложнением, связанным с приемом препарата. Купировался в течение первого месяца терапии и только у 1 больного мы наблюдали возникновение гриппоподобного синдрома на 11-м месяце терапии. Как

Таблица 1

Клиническая и молекулярная характеристика сравниваемых групп

Показатель	ПегИНФ α 2b (n = 33)		Гидроксикарбамид (n = 23)		рИНФ (n = 7)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Диагноз:							
ИП	27	82	18	78	5	71	0,7458
ЭТ	6	8	5	22	2	23	
Возраст, годы: (медиана) мин–макс	(42) 23–62		(56) 21–80		(32) 19–55		0,0059
Пол:							
женский	18	55	8	35	1	14	0,0971
мужской	15	45	15	65	6	86	
Спленомегалия	15	45	15	65	3	43	0,4732
Молекулярный статус:							
JAK2V617F	30	90	21	92	4	91	
CALR	2	6	1	4	2	6	0,2164
MPL	–	–	1	4	–	–	
Тройной негативный	1	4	–	–	1	3	

Таблица 2

Нежелательные явления (в %)

НЯ	ПегИНФ α 2b	Гидроксикарбамид	рИНФ
Гематологические (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения) 1–2-й степени	45	9	0
Гематологические (лейкопения, нейтропения) 3–4-й степени	9	0	0
Воспаление в месте инъекции	100	–	70
Сухость кожи	0	26	0
Обострение псориаза	9	0	0
Выпадение волос	100	4	100
Стоматит	0	4	0
Гриппоподобный синдром	9	4	28
Повышение трансаминаз 1–2-й степени	36	0	14
Повышение трансаминаз 3-й степени	9	0	0
Тромбоз	0	0	14
Аутоиммунный тиреоидит	4	0	0

правило, отклонения в показателях биохимического анализа крови на самочувствии не сказывались, демонстрировали тенденцию к саморазрешению, не требовали медицинских вмешательств, ассоциированы с погрешностями в диете. Серьезное НЯ зарегистрировано у 1 больного – ТЭЛА при лечении рИНФ. Причины отмены терапии в 1-й группе: токсический гепатит, непереносимость, по желанию пациентки, недостаточная эффективность терапии – 2; во 2-й группе: кожная токсичность, в 3-й группе: тромбозы.

Заключение. Лечение пегИНФ больных ИП и ЭТ характеризуется высокой эффективностью в достижении клинических и гематологических ответов. Не было статистически значимых различий в этих параметрах в сравнении с гидроксикарбимидом и рИНФ. Использование пегИНФ характеризуется приемлемым профилем безопасности. Оцененная терапевтическая доза должна рассчитываться в соответствии с массой тела. Для снижения частоты гематологических НЯ требуется титрование лекарственной дозы.

Тандилова К.С., Клясова Г.А., Охмат В.А., Хрульнова С.А., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Савченко В.Г.

ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Вступление. Наряду с успехами в лечении больных с заболеваниями системы крови возрастает частота инфекционных осложнений, вызванных полирезистентными бактериями. Наибольшую угрозу представляют энтеробактерии с продукцией карбапенемаз.

Цель работы – определить факторы риска в развитии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки прямой кишки данными микроорганизмами.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2016–2017 гг.) были включены больные с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки прямой кишки энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Наличие генов карбапенемаз – blaOXA-48, blaKPC, blaVIM, blaIMP, blaNDM – определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс®, Россия).

Результаты и обсуждение. За анализируемый период были включены 43 пациента с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки энтеробактериями с продукцией карбапенемаз (25 мужчин, 18 женщин, медиана возраста 48 лет). Больных острыми лейкозами (ОЛ) было 17 (39,5%), неходжкинскими лимфомами (НХЛ) – 16 (37%), множественной миеломой (ММ) – 8 (19%), печеночной порфирией (ПП) – 2 (4,5%). Впервые диагностировано заболевание у 53,5% больных, реципиентами аллогенных гемопоэтических стволовых клеток были 17%. Из другого стационара были переведены 24 (53%) больных, у 9 (37,5%) из них колонизация слизистой оболочки прямой кишки энтеробактериями с продукцией карбапенемаз определялась при первом поступлении в наш центр. Медиана от первой госпитализации до выявления колонизации слизистой оболочки прямой кишки составила 65,5 дней. У 39 (91%) из 43 больных

с колонизацией определялся один вид энтеробактерий с продукцией карбапенемаз, у 4 (9%) пациентов – сочетание. Таким образом, было выделено 47 изолятов, включая *Klebsiella pneumoniae* – 41 (88%), *Enterobacter cloacae* – 2 (4%), *Escherichia coli* – 1 (2%), *Citrobacter freundii* – 1 (2%), *Serratia marcescens* – 1 (2%), *Morganella morganii* – 1 (2%). Среди выделенных энтеробактерий были обнаружены следующие гены карбапенемаз – blaOXA-48 (92%), blaOXA-48+blaNDM (6%), blaOXA-48+blaVIM (2%), blaNDM (2%). У 43 (91,5%) изолятов определялась продукция одного типа карбапенемаз, у 4 (8,5%) – сочетание (OXA-48+NDM и OXA-48+VIM). Инфекционные осложнения, вызванные энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, возникли у 27 (63%) пациентов с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки, из них бактериемия – у 10 (37%), пневмония – у 8 (30%), бактериемия в сочетании с пневмонией – у 8 (30%), инфекция кожи и мягких тканей – у 1 (3%). Медиана от первого выделения энтеробактерий с продукцией карбапенемаз со слизистой оболочки прямой кишки и до развития инфекций составила 12 (1–166) дней. Инфекции были вызваны *K. pneumoniae* (97%) и *S. marcescens* (3%) с продукцией карбапенемаз типа OXA-48.

Заключение. Частота развития инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки прямой кишки данными микроорганизмами составила 63%. Основным проявлением инфекции была бактериемия (67%). В большинстве случаев инфекция была вызвана *K. pneumoniae* (97%), все клинические изоляты продуцировали карбапенемазы типа OXA-48. Статистически значимыми факторами риска развития инфекции явились пребывание в ОРИТ, парентеральное питание, ИВЛ, колонизация продуцентами карбапенемаз, возникшая в ОРИТ.

Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Фидарова З.Т., Соколов А.Н., Кохно А.В., Гаврилина О.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Махиня С.А., Галстян Г.М., Латышкевич О.А., Савченко В.Г.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия

Центр Планирования семьи и Репродукции ДЗ г. Москвы

Вступление. Острый лейкоз (ОЛ) и беременность – крайне редкое сочетание, требующее профессионального участия многопрофильной команды врачей-специалистов. Основной целью при лечении ОЛ у беременных является спасение двух жизней, с соблюдением сложнейшего баланса между стремлением к излечению матери и минимальным воздействием на плод. На протяжении более 30 лет ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России занимается разработкой алгоритмов терапии ОЛ на фоне беременности. По мере накопления опыта стало очевидно, что беременность не является критерием исключения как для проведения стандартной химиотерапии (ХТ), так и для включения в клинические протоколы.

Цель работы – оценить влияние факта беременности на момент диагностики ОЛ на эффективность и долгосрочные результаты терапии.

Материалы и методы. С 1990 г. в рамках Многоцентровой кооперации Российской группой по лечению лейкозов проведена терапия 77 женщинам в возрасте от 18 до 42 лет (Me 27 лет) (ОМЛ – 37, ОЛЛ – 28,

ОПЛ – 12), которым диагностирован *de novo* ОЛ был на различных сроках гестации. Следуя принципу «спасения двух жизней», прерывание беременности выполнялось лишь в течение I триместра. Начиная с 12 нед больным проводилась ХТ в соответствии с вариантом ОЛ на фоне беременности. При диагностике ОЛ на поздних сроках беременности, ХТ начиналась в течение первых дней после досрочного или срочного родоразрешения. Больным ОПЛ выполняли лечение по программе «7+3+АТРА» или протоколу AIDA. Начиная с 2009 г. все больные ОЛЛ включались в Многоцентровое исследование ОЛЛ-2009 (NCT01193933), Ph+ОЛЛ – в протокол ОЛЛ-2012. Больным ОМЛ – стандартная терапия по программе 7+3 (Dauno 45-60 мг/м² (NCT01587430) или Mito10 мг/м² или Ida 12 мг/м² в соответствии в проводимым в то время протоколом терапии. Контрольную группу составили женщины репродуктивного возраста (от 15 до 51 года) с аналогичными вариантами ОЛ, лечение которых проводилось по тем же протоколам в ФГБУ НМИЦ гематологии в 2011–2017 гг. (ОПЛ 16, ОМЛ 28, ОЛЛ 129).

Результаты и обсуждение. Прерывание беременности на сроке 3–14 нед (Ме 7 нед) выполнено 8 больным, на сроках беременности 31–40 нед 20 больным выполнено родоразрешение с последующим началом ХТ, у 49 (64%) больным ХТ была начата на сроках гестации 14–32 нед (Ме 23 нед). При анализе исходных факторов риска у больных, которым ОЛ диагностирован на фоне беременности и контрольной группой были выявлено, что при ОПЛ и ОЛЛ по распределению больных по группам риска различий не выявлено, а для у беременных женщин с ОМЛ чаще выявляются цитогенетические нарушения, характерные для группы высокого риска. Как индукционные результаты, так и ранняя летальность в сравниваемых группах были идентичны. Отмечено лишь увеличение ранней летальности беременных женщин с ОПЛ, что связано с поздней диагностикой. При анализе долгосрочных результатов показано, что при ОЛЛ факт беременности на момент диагностики не оказывает влияние на данные показатели. У беременных женщин с ОПЛ выше вероятность развития рецидива, которые в большинстве случаев развивались после отказа от лечения в ранние сроки после достижения ремиссии. Для ОМЛ было показано значимое снижение показателей как ОВ,

Заболевание	5-летняя ОВ			5-летняя БРВ		
	беременные женщины	контрольная группа	<i>p</i>	беременные женщины	контрольная группа	<i>p</i>
ОПЛ	54,5%	100%	0,002*	40,9%	100%	0,005*
ОМЛ	23,5%	58,6%	0,04	21,3%	59%	0,09
ОЛЛ	70%	60%	0,94	55%	65%	0,85

так и БРВ у беременных женщин. И лишь при выполнении аллогенной ТКМ в 1-й полной ремиссии удается избежать развития раннего рецидива ОМЛ. В мультивариантном анализе было показано, что беременность и выполнение алло-ТКМ в 1-й полной ремиссии являются независимыми прогностическими факторами в лечении ОМЛ.

Заключение. Терапия ОЛ на фоне беременности – очень трудная, но реализуемая задача. Проведенное исследование позволило оценить вклад факта диагностики ОЛ именно на фоне беременности на эффективность лечения ОЛ и долгосрочные результаты.

Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125165 Москва, Россия

Вступление. Терапия пациентов с заболеваниями системы крови, в том числе трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ), нередко осложняется развитием негативных побочных эффектов, и, в частности, психическими расстройствами. Особое внимание у данной группы пациентов обращают на себя когнитивные нарушения (расстройство круга мягких деменций). Снижение памяти, внимания, мышления, способности к обучению, произвольной регуляции ухудшают общее качество жизни пациентов и их окружения, мешают профессиональной адаптации и ресоциализации. Высокодозные курсы химиотерапии, предтрансплантационные режимы кондиционирования, иммуносупрессивная терапия, реакция трансплантат против хозяина, психические нарушения (психозы, депрессия, тревожные расстройства, астения), а также сочетание этих факторов создает высокий уровень риска развития когнитивных нарушений при алло-ТКМ.

Цель работы: оценка когнитивных нарушений у пациентов с заболеваниями системы крови на разных этапах до и после алло-ТКМ, определение степени их выраженности и динамики.

Материалы и методы. Клинико-психопатологическим, клинико-психологическим и нейропсихологическим методами обследовано 65 больных до трансплантации (в срок от 1–7 дней до алло-ТКМ), 55 больных через 1–3 мес после алло-ТКМ, 41 больной через 6–8 мес после алло-ТКМ.

Результаты и обсуждение. В предтрансплантационный период фиксировался «базовый» уровень когнитивных расстройств. В ранний период после трансплантации выявляется резкое ухудшение показателей практически всех когнитивных функций (памяти, внимания, моторики, мышления, произвольной регуляции). В периоде от 5 до 7 мес после алло-ТКМ наблюдается улучшение по всем показателям, кроме памяти и моторики до значений предтрансплантационного уровня. Память и моторные функции так же восстанавливаются, но их показателя остаются все же ниже нормативных показателей.

Заключение. Когнитивный дефицит у пациентов с заболеваниями системы крови до и после алло-ТКМ развиваются на фоне множества негативных факторов, провоцирующих данное состояние и изменение его динамики. Поскольку взаимодействие этих факторов в каждом случае уникально и индивидуально (возраст больного, протоколы и количество курсов химиотерапии, тип основного заболевания, сопутствующие инфекции, заболевания), то у одних больных дефицит может проявляться в стертой форме или минимально даже после алло-ТКМ, в то время как у других выявляются нарушения сразу нескольких функций уже на предтрансплантационном этапе. Представляется перспективным изучить, сохраняются ли нарушения памяти и моторных навыков в отдаленном периоде 1–3 лет или являются обратимыми.

Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Абрамова А.В., Гальцева И.В., Устинова Е.Н.,
Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗЫ ЛОШАДИНОГО АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИБРЕТЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России,
125165, Москва, Россия

Вступление. В многочисленных исследованиях доказана эффективность лошадиного анти тимоцитарного глобулина (АТГАМ) в сравнении с кроличьим в программах лечения больных приобретенной апластической анемией (АА). В педиатрии принят в практику стандартный режим дозирования АТГАМ – 40 мг/кг в сутки в 1–4-й дни. Однако лечение взрослых больных эффективно и в сниженных дозах АТГАМ, а в случаях неэффективности возможно проведение повторных курсов. Выбор оптимального режима дозирования АТГАМ для взрослых больных остается важной нерешенной проблемой, т.к. ранняя констатация неэффективности ИСТ сокращает время для принятия решения к проведению трансплантации аллогенного КМ.

Цель работы – сравнить эффективность дозовых режимов АТГАМ*100 и АТГАМ*160 в программной ИСТ взрослых больных АА

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России с 01.06.2013 г. включены 28 первичных больных АА в возрасте до 36 лет, которым планировалось проведение программной ИСТ. Медиана наблюдения составила 29 (3–47) мес. Все больные рандомизированы перед проведением ИСТ в две группы: АТГАМ*100 (АТГАМ 20 мг/кг в сутки, 1–5 дни; *n* = 14) и АТГАМ*160 (АТГАМ 40 мг/кг в сутки 1–5 дни; *n* = 14). Группу были сравнимы ввиду отсутствия статистически значимых различий по следующим параметрам: медиана возраста (26 против 25 лет); пол (М/Ж: 8/6 против 9/5); тяжесть АА (НАА/ТАА: 9/5 против 7/7); медиана количества гранулоцитов (0,68 против 0,51 × 10⁹/л) и ретикулоцитов (30,9 против 17,04 × 10⁹/л); наличия ПНГ-клона (9 против 12); медиана времени до начала ИСТ (29 против 24 мес) соответственно.

Результаты и обсуждение. Частота развития реакции на препарат, сывороточной болезни и инфекционных осложнений были сравнимы в двух группах. Куммулятивная частота развития ответа была выше в группе АТГАМ*100 (86,6 %) против АТГАМ*160 (76,1%). Проведение повторного курса в группе АТГАМ*100 было эффективно в 3 из 4 случаев, в то время как в группе АТГАМ*160 проведение повторных курсов было неэффективно в 2 из 2 случаев. Частота достижения полной ремиссии после 1-го курса АТГАМ*160 составила

64%, в сравнении с группой АТГАМ*100 – 36% ($p > 0,05$) с учетом повторных курсов. Стоит отметить, что медиана времени до развития ответа на лечения была ниже среди больных АТГАМ*160 (2,7 против 6,2 мес соответственно)

Заключение. На основе анализа первоначальных данных стоит отметить, что низкие дозы АТГАМ эффективны в лечении взрослых больных АА. Отсутствие ответа на один курс АТГАМ*160 можно рассматривать как показание к ТКМ.

Челышева Е.Ю., Туркина А.Г., Полушкина Е.С., Виноградова М.А., Шмаков Р.Г., Чабаева Ю.А., Куликов С.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С УЧЕТОМ ОБЪЕМА ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО КЛОНА И СРОКОВ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125165, Москва, Россия;

² ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Вступление. Единой схемы ведения больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) во время беременности не разработано. Возможность применения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) ограничена их тератогенным действием в I триместре, значительным спектром воздействия и проникновения через плаценту отдельных ИТК (дазатиниб) и небольшим опытом применения. Безопасность наблюдения без терапии доказана только у больных с длительным глубоким молекулярным ответом (МО). Для минимизации рисков для матери и ребенка целесообразен выбор тактики терапии, учитывающий предотвращение прогрессии заболевания у матери и минимальное воздействие терапии на плод.

Цель работы: оценить результаты применения схемы лечения больных ХМЛ во время беременности с учетом объема лейкоэмического клона и сроков беременности.

Материалы и методы. С помощью Регистра беременных с ХМЛ (РБ ХМЛ) собрана информация о больных ХМЛ, у которых применяли схему ведения с учетом объема лейкоэмического клона – гематологический ответ (ГО) и МО, и сроков беременности. При диагностике беременности на фоне приема ИТК эти препараты немедленно отменяли в I триместре. Проводили мониторинг МО и ГО 1 раз в 4–6 нед. При BCR-ABL более 1%, отсутствии полного ГО (ПГО) и сроках беременности более 15 нед проводилась терапия ИТК иматинибом; нилотинибом – при резистентности/непереносимости иматиниба и других ИТК. При невозможности применения ИТК применяли интерферон α (ИФН α). При BCR-ABL менее 1% проводили наблюдение без терапии ИТК или терапии ИФН на любых сроках беременности. Данные о терапии, мониторинге, исходах беременности фиксировались в РБ ХМЛ.

Результаты и обсуждение. В РБ ХМЛ собраны сведения о 172 завершённых случаях, из них 125 наблюдениях из России. Исходы 125 наблюдений: роды у 83(66%), прерывание беременности у 42 (34%), включая выкидыш у 8 (7%), аборт у 34(27%) женщин. В 49 из 83 случаев рождения детей, ведение больных осуществлялось с учетом объема лейкоэмического клона и сроков беременности. Клинико-демографические данные 45 женщин (49 родов, включая повторные): группа риска Sokal низкий/промежуточный/высокий

– 31(70%)/7(16%)/6(14%); Ме возраста на момент диагностики беременности 29 (20–43) лет, первые роды у 32(71%); ХМЛ впервые выявлен во время беременности у 7 (16%). В I триместре беременности у 13(27%) женщин не было ПГО, у 23 (46%) не было большого МО (БМО) – показатели BCR-ABL более 0,1%. В I триместре в 41(84%) наблюдений – без терапии, в 7 (14%) применяли ИФН, в 1 (2%) – иматиниб (беременность диагностирована на сроке 15 нед). Во II–III триместре у 26(53%) женщин был назначен иматиниб, 400 мг, у 4(8%) – нилотиниб, 400 мг; у 3(6%) – ИФН, у 16(38%) – наблюдение без терапии (рис. 1). Медиана срока отмены ИТК – 4 (3–17) нед, медиана срока возобновления ИТК – 19 (15–35) нед. Рожденные дети здоровы, у 8(16%) масса тела менее 2500 г (у 7 было воздействие ИТК), у 1(2%) гипоспадия (мать получала только ИФН). Через 1 год после родов: сохранение ПГО – 47(96%), БМО – 14(29%), глубокий МО – 16(33%), без БМО – 15 (30%) (рис. 2). У 1 больной ХМЛ, выявленной во время беременности, переведенной на иматиниб после неудачи ИФН, после родов развился бластный криз ХМЛ; применяли дазатиниб с последующей аллогенной ТГСК; пациентка умерла (неприживление трансплантата, инфекционные осложнения). Трое больных с глубоким МО остаются без терапии после родов более 24 мес без развития молекулярного рецидива.

Заключение. Схема ведения больных ХМЛ с учетом объема лейкоэмического клона и сроков беременности дает возможность минимизации рисков у матери и плода, и может применяться в клинической практике при консультативной поддержке национальных медицинских исследовательских центров.

Объем лейкоэмического клона ($n = 49$)

Терапия ХМЛ во время беременности ($n = 49$)

Препарат	На момент диагностики беременности	К 15-й неделе	На момент родов
Случаи беременности, n (%)			
Иматиниб	28 (57%)	1 (2%)	26 (53%)
Нилотиниб	4 (8%)	67% 0	61% 4 (8%)
Дазатиниб	1 (2%)	0	0
ИФН	2 (4%)	7 (14%)	3 (6%)
Без терапии	14 (29%)	41 (84%)	16 (33%)
Всего	49 (100%)	49 (100%)	49 (100%)

Ме срок отмены ИТК – 4 нед (от 3 до 17)
Ме срок назначения ИТК 19 нед (от 15 до 35)

Статус ответа на терапию ХМЛ	К 15-й неделе	На момент родов	Через 1 год после родов
Число случаев, n (%)			
Нет ГО*	13 (27%)	3* (6%)	2* (4%)
ПГО	36 (73%)	46 (94%)	47 (96%)
BCR-ABL $\geq 10\%$	10 (20%)	11 (22%)	2 (4%)
BCR-ABL $\geq 1 - < 10\%$	7 (14%)	16 (33%)	3 (6%)
MO2 BCR-ABL $> 0,1 < 1\%$	6 (12%)	7 (14%)	10 (20%)
MO3 BCR-ABL $> 0,01 \leq 0,1\%$	5 (11%)	3 (6%)	14 (29%)
MO4 и более BCR-ABL $\leq 0,01\%$	14 (29%)	9 (18%)	16 (33%)
Нет данных к заданному сроку	7 (14%)	3 (6%)	4 (8%)

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Троицкая В.В.,
Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.

УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА У БОЛЬНОГО АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Инфекционные осложнения развиваются у большинства больных апластической анемией (АА) как до начала программной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) – 61,7%, так и в процессе иммуносупрессивного лечения – 67,9%. Глубина и продолжительность нейтропении в первую очередь определяет вероятность развития инфекционных осложнений (ИО). Наиболее высокая частота ИО отмечена при тяжелой форме апластической анемии (гранулоциты $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) – 77%.

Цель работы: Представлена тактика успешного лечения инвазивного аспергиллеза, развившегося на программной ИСТ у больного АА.

Материалы и методы: Больному 25 лет в январе 2017 г. был установлен диагноз тяжелой формы АА, протекающей с минорным ПНГ клоном. Время от начала заболевания до установления диагноза – 2 мес. Дебют болезни с инфекционных осложнений (острый тонзиллит, сепсис, вызванный *Staphylococcus haemolyticus*). После регресса ИО проведен курс терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ) 40 мг/кг в сутки 1–4 дни на фоне вторичной профилактики антибиотиками (февраль 2017 г.).

Результаты и обсуждение: Через 4 дня после окончания курса развились фебрильная лихорадка, периферическая лимфаденопатия, артралгии, генерализованная сыпь на коже. Была заподозрена сыпчатая болезнь: терапия ГКС по нисходящей схеме в течение 4 дней сопровождалась временным эффектом, но сохранялась стойкая фебрильная лихорадка. В гемограмме отмечалось нарастание лейкоцитопении ($0,2\text{--}0,4 \times 10^9/\text{л}$, с.я. 0–5%). 15.02.2017 диагностирован инвазивный аспергиллез легких («вероятный» по критериям EORTC/MSG, 2008). Диагноз установлен на основании наличия факторов риска (гранулоцитопения более 2 мес), выявленного очага в легких (КТ), положительного антигена *Aspergillus* в крови (оптическая плотность галактоманна 4,75). На фоне эскалации антибактериальной терапии (цефалоспорины,

аминогликозиды, карбапенемы) была начата терапия вориконазолом. При этом сохранялась стойкая фебрильная лихорадка и отрицательная динамика очагов в легких. В связи с неэффективностью терапии вориконазолом выполнена смена вориконазола на липидную форму амфотерицина В (5 мг/кг в сутки), с последующим добавлением препарата из группы эхинокандинов, т.к. нельзя было исключить инвазивный кандидоз на фоне глубокой гранулоцитопении. Через 7 дней от начала терапии отмечалось постепенное снижение температуры тела до субфебрильных значений, уменьшение объема поражения легких. Однако при КТ органов брюшной полости через 2,5 мес после курса АТГ выявлено множественное очаговое поражение печени на фоне увеличения количества лейкоцитов ($1\text{--}1,2 \times 10^9/\text{л}$, с.я. 18–38%). При микробиологическом исследовании биоптата очагов печени роста микроорганизмов не получено. В дальнейшем произведена смена противогрибковой терапии на позаконазол в суспензии в сочетании с эхинокандинами. Больной был выписан под амбулаторное лечение. Сохранялась зависимость от трансфузий компонентов крови. Длительная противогрибковая терапия (4 мес) способствовала полной регрессии очагов в легких, уменьшению очагов в печени. Учитывая отсутствие ответа на 1-й курс АТГ, через 8 мес проведен 2-й курс АТГ с последующей терапией ЦсА на фоне вторичной противогрибковой профилактики позаконазолом. В настоящее время в гемограмме отмечается уменьшение зависимости от гемотрансфузий: Нб 70–80 г/л, л. $1,5\text{--}1,7 \times 10^9/\text{л}$ (с.я. 30–40%), тр. $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$.

Заключение: Обследование больных АА до начала и в процессе ИСТ должно включать в себя современные методы диагностики, направленные на выявление возможных ИО. Курс АТГ проводится после купирования ИО на фоне вторичной антибиотической терапии. В большинстве случаев ответ на антибиотическую терапию достигается на фоне положительной динамики гематологических показателей.

Азимова М.Х., Галстян Г.М., Гапонова Т.В. Дроков М.Ю., Булгаков А.В., Полеводова О.А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСФУЗИЙ КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ, ЗАГОТОВЛЕННЫХ В 100% ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЕ И В СМЕСИ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ С ДОБАВОЧНЫМ РАСТВОРОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Применение добавочных растворов, замещающих до 80% донорской плазмы, обеспечивает инфекционную и иммунологическую безопасность трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ). В КТ с добавочным раствором SSP+ изменения биохимических параметров в процессе хранения до 7 дней выражены меньше, чем в КТ, заготовленных только в донорской плазме.

Цель работы: сравнить эффективность трансфузий КТ, заготовленных в 100% плазме и в смеси плазмы с добавочным раствором в соотношении 1:4.

Материалы и методы: Проанализировано 50 трансфузий КТ, из них 35 трансфузий КТ, заготовленных в 100% плазме (КТплазма) и 25 КТ, заготовленных в добавочном растворе SSP+ (КТssp+), обработанных рентгеновским облучением в дозе 25 Гр. Все КТ были лейкоредуцированные, содержали 5×10^{11} тромбоцитов. Эффективность трансфузий КТ оценивали по скорректированному приросту тромбоцитов (СПТ) через 1 ч (СПТ1) и 24 ч (СПТ24) после трансфузии КТ, а также с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) по увеличению максимальной амплитуды (МА) до трансфузии (МА0)

и через 1 ч после трансфузии КТ (МА1). Для исключения влияния фибриногена на величину МА измеряли ее в тесте функционального фибриногена до (MAFF0) и через 1 ч после трансфузии КТ (MAFF1). Критериями эффективной трансфузии КТ считали СПТ1 более 7,5 расчетных единиц (РЕ), СПТ24 более 4,5 РЕ, а также достижение МА1 более 44 мм.

Результаты и обсуждение: При анализе СПТ1 и СПТ24, не выявили значимых различий в частоте эффективных трансфузий КТ в группе КТплазма и в группе КТssp+ (см. таблицу). МА1 была значимо выше, чем МА0 как в группе КТплазма так и КТssp+ (рис. 1). Не было различий в изменениях МА между группами КТплазма и КТssp+. Трансфузии КТплазма и КТssp+ значимо не влияли на величину MAFF (рис. 2).

Заключение: Трансфузии КТ, заготовленных в смеси плазмы с добавочным раствором столь же эффективны, как КТ, заготовленных только в плазме. По данным ТЭГ эффективность трансфузий КТ проявляется увеличением плотности сгустка (увеличением МА) которое обусловлено увеличением функции и количества тромбоцитов, но не уровнем функционального фибриногена.

Эффективность трансфузий КТ по параметру СПТ1 и СПТ24

Тип КТ	Эффективность трансфузий			
	по параметру СПТ1		по параметру СПТ24	
	эффективные – более 7,5 РЕ	не эффективные – менее 7,5 РЕ	эффективные – более 4,5 РЕ	не эффективные – менее 4,5 РЕ
КТплазма	34 (96%)	1 (4%)	29 (76%)	6 (34%)
КТssp+	25 (100%)	0	18 (72%)	7 (28%)

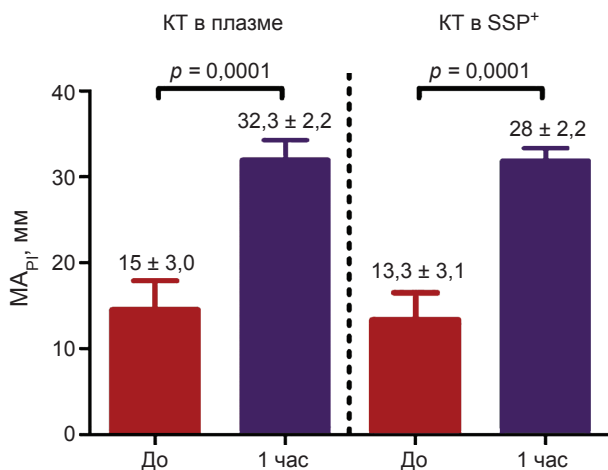


Рис. 1. Изменения МА_{p1} после трансфузий КТ (M ± m).

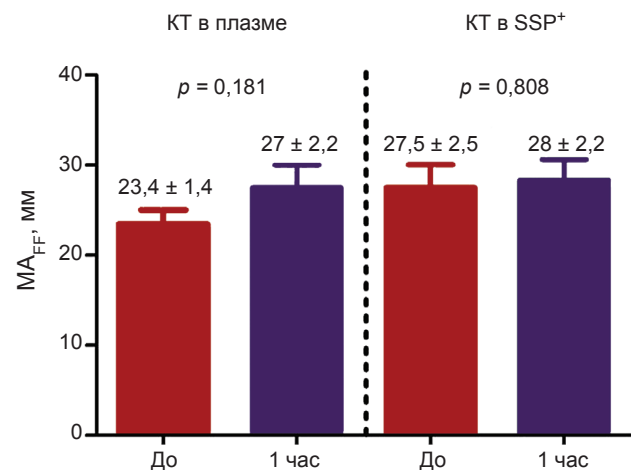


Рис. 2. Изменения МА_{FF} до и после трансфузий КТ (M ± m).

Алимова Г.А., Гребенюк Л.А., Клеина И.В., Шишигина Л.А., Борисова А.Ю.,
Сорокина Т.В., Немченко И.С., Обухова Т.Н.

СЛУЧАЙ ПЕРЕСТРОЙКИ 8P БЕЗ ВОВЛЕЧЕНИЯ ГЕНА *FGFR1* У ПАЦИЕНТКИ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Перестройки локуса короткого плеча хромосомы 8 (8p11) с вовлечением гена *FGFR1* характерны для гемобластозов, протекающих с эозинофилией. Полочка гена *FGFR1* приводит к развитию патологии, описываемой в литературе как «стволовоклеточный лейкоз-лимфома», отличающейся агрессивным течением с трансформацией в острый, чаще миелобластный, лейкоз. Однако, выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) перестройки в неслучайных хромосомных локусах могут сопровождаться нарушениями других генов, не затрагивая гена *FGFR1*, а также иметь конституциональный характер.

Цель работы: Представлен случай перичентрической инверсии хромосомы 8 - inv(8)(p21.1q11.2) и интерстициальной делеции локуса 8p21.2 у пациентки с эозинофилией неясного генеза.

Материалы и методы: Пациентке 49 лет с абсолютной эозинофилией ($4,23 \times 10^9/\text{л}$) проведено СЦИ культуры клеток костного мозга, СЦИ 72-часовой культуры ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови (ЛПК), флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) для исследования локусов генов *FGFR1/8p11*, *PDGFRA/4q12*, *PDGFRB/5q32* и многоцветная идентификация хромосом высокого разрешения (mBand) хромосомы 8.

Результаты и обсуждение: При СЦИ костного мозга выявлен дериват хромосомы 8 во всех митозах, интерпретированный как делеция короткого плеча - ?del(8)(p11). При FISH-исследовании делеции и транслокации с вовлечением локуса гена *FGFR1/8p11*, а также генов *PDGFRA/4q12* и *PDGFRB/5q32* не выявлено. Измененная морфология хромосомы 8 могла быть результатом приобретенной внутривитальной перестройки или иметь конституциональный характер, в связи с чем было проведено исследование культуры ФГА-стимулированных ЛПК. Аналогичный дериват хромосомы 8 был выявлен во

всех метафазных пластинках, что подтвердило его конституциональную природу. Для уточнения точек разрыва проведена mBand (на ЛПК) и идентифицирована перичентрическая инверсия хромосомы 8 - inv(8)(p21.1q11.2) с сохранением и перемещением критического локуса 8p11 на длинное плечо хромосомы 8(8q). Находкой, которую невозможно было определить при СЦИ, стала интерстициальная делеция локуса 8p21.2. Качество митозов препарата костного мозга не позволило провести mBand и определить наличие/или отсутствие интерстициальной делеции локуса 8p21.2. Возможно, выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании абберрации (перичентрическая инверсия и интерстициальная делеция), не затрагивая гена *FGFR1*, привели к нарушению функции других генов, ассоциированных с эозинофилией. Также в мировой литературе описаны случаи конституциональной перичентрической инверсии хромосомы 8, которая, как большинство сбалансированных структурных перестроек, не сопровождается фенотипическими аномалиями у носителей. В то же время, случаи ОМЛ и аномалии свертывания крови у пациентов-носителей перичентрической инверсии хромосомы 8 могут свидетельствовать об их неслучайной связи.

Заключение: Выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании клональные хромосомные абберрации, затрагивающие короткое плечо хромосомы 8 (8p11), должны подтверждаться методом FISH на предмет перестройки гена *FGFR1*. При выявлении аномального кариотипа во всех исследуемых клетках костного мозга пациента необходимо провести цитогенетическое исследование культуры ФГА-стимулированных лимфоцитов периферической крови в состоянии ремиссии с целью верификации конституционального кариотипа. Желательно применение высокоразрешающих методов исследования хромосом (mBand), которые, в отличие от СЦИ, позволяют точно установить локус, в котором произошла перестройка.

Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Галстян Г.М., Баженов А.В., Якутик И.А.

РОЛЬ ИНГИБИРОВАНИЯ BRAFV600E-КИНАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ

Краткое вступление: При волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ) в большинстве случаев достижимы полные длительные ремиссии, что обуславливает благоприятный прогноз этого заболевания. Однако встречаются случаи резистентности к стандартному арсеналу терапии ВКЛ (IFN α), аналоги пурина 2-хлордезоксиаденозин (кладрибин) и 2-дезоксицитофосфинин (пентостатин), спленэктомия) или препятствия к применению этой терапии у больных с крайне тяжелым (септическим) статусом на фоне глубокой панцитопении. В последнее десятилетие показано, что основным молекулярным событием при ВКЛ является мутация BRAFV600E, приводящая к появлению аномальной формы серин-треонин киназы (BRAF-киназы), поддерживающей активность каскада одного из сигнальных путей (RAS-RAF-MEK-ERK) в отсутствие ростовых факторов, что ведет к избыточной пролиферации и нарушению дифференцировки лимфоидных клеток, которые и формируют опухолевый клон. Разработаны ингибиторы BRAF-киназы, которые могут быть применены при доказанном наличии мутации BRAFV600E.

Цель работы: Проанализировать опыт применения ингибитора BRAFV600E-киназы у пациентов с ВКЛ при резистентно-

сти к стандартной терапии IFN α или кладрибином, а также при высоком риске стандартной терапии при глубокой нейтропении и/или крайне тяжелом соматическом статусе пациента.

Материалы и методы: Диагноз ВКЛ устанавливали по общепринятым критериям, включая цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование костного мозга, иммунофенотипическое исследование и определение мутации BRAFV600E в образце крови или костного мозга у всех пациентов. Ингибитор BRAFV600E-киназы (вемурафениб) применяли в дозе 480 мг/сут в течение 2–6 мес (медиана 3 мес) у 8 больных ВКЛ: 4 больных с резистентностью к терапии кладрибином, 2 больных с резистентностью к терапии IFN α и и глубоком агранулоцитозом, 2 больных с крайне тяжелым соматическим статусом: сепсис, дыхательная недостаточность, аспергиллез, на фоне панцитопении с выраженной глубокой нейтропенией.

Результаты и обсуждение: Терапия вемурафенибом была эффективна у 7 (87,5%) из 8 больных (у 1 больного достигнута полная ремиссия, у 6 больных частичная ремиссия), с купированием цитопении и увеличением количества нейтрофилов в крови более 1,5 тыс/мкл через 2–3 мес применения препарата.

У 4 больных (2 больных с неэффективностью IFN α , 2 больных с септическим состоянием на фоне развернутой клинической картины ВКЛ) после достижения частичной ремиссии после терапии вемурафенибом была проведена стандартная терапия кладрибином (1 курс в дозе 0,1 мг/кг в сутки, 7 дней) и достигнута полная ремиссия ВКЛ, сохраняющаяся при медиане наблюдения 16 мес (5–21 мес). Из 4 больных резистентным ВКЛ у 1 больного достигнута полная ремиссия длительностью 3 года, у 2 больных – частичная ремиссия длительностью 6 и 3 мес (повторное применение вемурафениба вновь было эффективным), у 1 больного эффекта не наблюдалось. Осложнения терапии вемурафенибом наблюдали у 2 больных (у 1 больного развился выраженный, но

обратимый фотодерматит вследствие инсоляции, у 1 больного отмечена артралгия).

Заключение: Мутация BRAFV600E является не только важным диагностическим маркером ВКЛ, но и мишенью терапевтического воздействия при резистентности или высоком риске стандартной терапии ВКЛ. Монотерапия малой дозой вемурафениба эффективна при ВКЛ, хорошо переносится, однако в большинстве случаев ремиссии непродолжительные, что диктует необходимость поиска дополнительной опции в лечении рефрактерного ВКЛ. В то же время, вемурафениб быстро купирует нейтропению и может быть «мостиком» к стандартной терапии ВКЛ при осложненном дебюте заболевания.

Арутюнян Н.К., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Нарейко М.В., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Кондратьева Ю.А., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г.

ВТОРЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИМИ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление. Пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями (ЗН) и получившие по этому поводу лечение, относятся к группе высокого риска развития второй опухоли. Известно, что алкилирующие агенты обладают канцерогенным действием. В частности, высокие дозы мелфалана используются в режиме кондиционирования перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) больным парапротеинемическим гемобластом (ПГ).

Цель работы. Выявить частоту развития вторых опухолей после высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 194 больных (98 мужчин и 96 женщин) в возрасте от 26 до 72 лет (медиана возраста 52 года) с диагнозами: множественная миелома ($n = 183$), AL-амилоидоз почек ($n = 7$), болезнь легких цепей ($n = 1$), болезнь депозитов тяжелых цепей ($n = 1$), солитарная плазмочитома ($n = 2$). Всем больным была выполнена ауто-ТГСК в сроки от 3 до 37 мес после диагностики ПГ в период с 2002 по 2013 г. (одинарная у 72, двойная у 122 больных).

Результаты и обсуждение. Из 194 больных, находящихся под наблюдением, у 4 (2%) были зафиксированы ЗН до выявления множественной миеломы с медианой сроков диагностики 2,5 мес (1–300 мес). Эти ЗН были успешно пролечены, достигнута ремиссия. В дальнейшем, при наблюдении в посттрансплантационном периоде у этих больных рецидивов первичной опухоли и развития других новообразований не было. У 10 (5,15%) больных в возрасте от 54 до 65 лет (медиана возраста 60 лет) отмечено развитие второго ЗН после выполнения высокодозной химиотерапии мелфаланом с последующей ауто-ТГСК. Медиана сроков диагностики 2-го ЗН от момента ауто-ТГСК составила 62 мес (4–113 мес). У одного из этих пациентов диагностировано последовательное развитие четырех ЗН после ауто-ТГСК (лимфома Ходжкина, базалиома, рак предстательной железы, рак пищевода). У 9 остальных второе ЗН было единичным. Острый миеломонобластный лейкоз был диагностирован у 1 больной через 50 мес после ауто-ТГСК на фоне длительного приема малых доз мелфалана по поводу лечения AL-амилоидоза почек. Во всех остальных случаях развивались солидные опухоли. (см. таблицу). Леналидомид в качестве поддерживающей или противорецидивной терапии после ауто-ТГСК получали 39 больных, их них у 2 (5,1%) наблюдалось развитие второго ЗН.

Заключение: Частота возникновения второй опухоли после высокодозной химиотерапии мелфаланом с ауто-ТГСК составила 5,15%. Таким образом, не представляется возможным предполагать чрезмерное канцерогенное действие мелфалана,

поскольку полученные нами результаты сопоставимы с частотой возникновения первично-множественных опухолей в общей популяции населения России. По данным, регистрирующим состояние онкологической помощи населению России в 2016г. (Каприн А.Д. и соавт., 2017), контингент больных с первично-множественными опухолями составил 4,7% от общего числа онкологических больных, состоявших на учете.

Виды злокачественных новообразований и сроки их развития у больных ПГ

№ пациента	Злокачественное новообразование	
	до установки диагноза ПГ (сроки выявления)	после ауто-ТГСК (сроки выявления)
1	Гранулоцитарная саркома (одновременно с диагнозом ММ)	
2	Рак мочевого пузыря (за 1 мес до ММ)	
3	Аденокарцинома сигмовидной кишки (за 5 мес до ММ)	
4	Хондросаркома большого пальца стопы (за 25 лет до ММ)	
5		Немелкоклеточный рак легкого (+15 мес)
6		Рак щитовидной железы (+4 мес)
7		Базалиома (+ 61 мес)
8		Глиобластома (+63 мес)
9		Рак мочевого пузыря (+40 мес)
10		Острый миеломонобластный лейкоз (+50 мес)
11		Рак легкого (82 мес и 21 противорецидивных курсов с леналидомидом)
12		Рак легкого (+94 мес)
13		Рак молочной железы (67 мес и 36 противорецидивных курсов с леналидомидом)
14		Лимфома Ходжкина (+113 мес); базалиома (+161 мес); рак предстательной железы (+164 мес); рак пищевода (+181 мес)

Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Иванова В.Л., Виноградова О.Ю., Птушкин В.В.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОМИПЛОСТИМА В ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва;
ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется иммуно-опосредованным разрушением тромбоцитов и снижением их продукции. Вероятность спонтанных ремиссии у взрослых ограничена, и большая часть случаев приобретает хронический характер. Около 10% пациентов не отвечают на стандартное лечение, включая спленэктомию. Субоптимальная продукция тромбоцитов у пациентов ИТП ассоциируется с относительно низким уровнем эндогенного тромбопоэтина (ТПО), что послужило обоснованием для новых подходов к терапии. Ромиплостим – первый полипептидный агонист рецепторов ТПО, показавший высокую клиническую активность как у спленэктомированных, так и неспленэктомированных пациентов с хронической ИТП.

Цель работы: Оценить эффективность длительной терапии ромиплостимом на собственной популяции пациентов хронической ИТП.

Материалы и методы: В проспективный анализ включено 75 (52 женщины и 23 мужчины) взрослых больных с доказанным диагнозом хронической ИТП, которым в период с 01.2010 по 12.2015 была инициирована терапия ромиплостимом. Дозу ромиплостима корригировали в зависимости от показателей тромбоцитов еженедельно. После достижения стабильной концентрации тромбоцитов, не требующей изменения дозы препарата, допускали перевод больного на домашнее лечение со снижением частоты визитов к врачу до 1 мес. Эффективности терапии оценивали по частоте тромбоцитарного ответа, количеству геморрагических осложнений и эпизодов назначения неотложной терапии. Под общим ответом понимали повышение количества тромбоцитов $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$ и их удвоение по сравнению с начальным значением, которое продержалось на протяжении не менее 4 недель. Полный ответ считался достигнутым при уровне тромбоцитов $\geq 100,0 \times 10^9/\text{л}$. Стойкий ответ диагностировали в случае, если показатели тромбоцитов $\geq 50,0 \times 10^9/\text{л}$

продержались не менее 6 мес. Текущий анализ выполнен по состоянию на 31.08.2017.

Результаты и обсуждение: Медиана возраста составила 57 (разброс 18,2–79,5) лет. Медиана количества линий предшествующей терапии – 1 (1–4). Глюкокортикостероиды ранее получали 72 (96%), элтромбопаг и ритуксимаб – по 6 (8%) больных. Спленэктомию выполнили 11 (16%) больным. Длительность анамнеза ИТП составила 2,8 (0,7–49,2) года. Медиана количества тромбоцитов перед назначением ромиплостима равнялась $19,0 \times 10^9/\text{л}$ (разброс 1–28 $\times 10^9/\text{л}$). Показатели тромбоцитов ниже $15,0 \times 10^9/\text{л}$ наблюдались у 29 (20%) больных. В результате применения ромиплостима общий тромбоцитарный ответ подтвержден у 65 (87%), полный – у 39 (52%) и стойкий продолжительный – у 38 (50,7%) больных. По состоянию на 31.08.2017 продолжали терапию ромиплостимом 48 (64%) больных с текущей длительностью терапии 29,1 (1–91,8) мес. Средняя стартовая доза ромиплостима составила $2,1 \pm 1,0$ мкг/кг, финальная – $4,6 \pm 2,1$ мкг/кг. Причинами завершения терапии были неэффективность терапии у 11 (14,7%), нежелательные явления у 6 (8%), достижение стойкого ответа, позволившего постепенно отменить лечение у 6 (8%) больных. Кровотечения наблюдались у 35 (47%) больных, включая 3-ю и более степени тяжести у 5 (7%) больных. Потребность в кратковременном назначении глюкокортикостероидов имела у 33 (44%), в трансфузиях тромбоконцентрата у 6 (8%) больных. Самыми частыми нежелательными явлениями (все степени тяжести) были головная боль у 11 (14,7%), носовые кровотечения у 10 (13,3%), артралгии у 4 (5,3%), артериальная гипертензия у 2 (2,7%), тромбоцитические осложнения у 3 (4%).

Заключение: Применение агонистов рецепторов ТПО представляет собой инновационный подход в лечении хронической ИТП. Наше исследование подтверждает высокую частоту стойкого ответа (50,7%) на ромиплостим и безопасность длительного применения.

Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕЛИВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ И СДВОЕННЫХ ДОЗ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ

Республиканская станция переливания крови, Уфа;
Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Концентрат тромбоцитов – второй наиболее часто назначаемый компонент крови (после эритроцитов). В исследовании PLADO сравнили профилактическую эффективность трех доз концентратов тромбоцитов: низкой, средней и высокой. Низкие дозы тромбоцитов, назначаемые с профилактической целью, снизили количество тромбоцитов, перелитых пациенту, но повышали количество сделанных трансфузий. Действующие в России правила трансфузий тромбоцитов предлагают рассчитывать терапевтическую дозу тромбоцитов как $200\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела реципиента. При этом конкретные показания к трансфузии тромбоцитов определяет лечащий врач на основании анализа клинической картины и причин тромбоцитопении, степени ее выраженности и локализации кровотечения, объема и тяжести предстоящей операции. Соответственно, некоторые врачи пациентам с площадью поверхности тела более 1 м^2 назначают трансфузии двух и более лечебных доз тромбоцитов.

Цель работы: Сопоставить эффективность трансфузий единичных и множественных доз патогенредуцированных тромбоцитов.

Материалы и методы: С использованием опросника «Обследование переливания тромбоцитов» оценили трансфузии тромбоцитов в клиниках Республики Башкортостан с 14.01 по 30.09.2016. В 15 клиниках выполнено 915 трансфузии тромбоцитов, патогенредуцированных технологией интерсепт. В 84 случаях одному пациенту одновременно переливали две лечебные дозы тромбоцитов (далее – сдвоенные дозы).

Результаты и обсуждение: Трансфузии сдвоенных доз тромбоцитов в регионе составляет 9,2% от общего количества трансфузий. По пятницам сдвоенные дозы применяют в 1,4 раза чаще, чем единичные ($p < 0,05$), а в среду – в 1,9 раза реже ($p < 0,05$). Для остановки кровотечения выполнено 72 (7,9%) трансфузии, в других 843 случаях тромбоциты использовали для профилактики кровотечения. У реципиентов единичных и сдвоенных трансфузии не выявлено отличий следующих показателей:

площадь поверхности тела, среднее количество трансфузий в анамнезе, доля первых трансфузии тромбоцитов, частота профилактических и лечебных трансфузий, эффективность остановки кровотечения, скорректированный прирост тромбоцитов. Концентрация тромбоцитов перед трансфузией при двоянных трансфузиях была на 21% ниже ($p < 0,05$), чем в группе единичных трансфузий. Это соотношение нивелировалось для концентрации тромбоцитов после трансфузии. Скорректированный прирост тромбоцитов спустя 24 ч (СПТ) в исследуемых группах не различался. Количество клеток в гемоконтейнере не коррелирует с СПТ как при единичных, так и при двоянных трансфузиях. СПТ прямо коррелирует с концентрацией тромбоцитов до трансфузии как при единичных ($r = 0,168$; $p < 0,001$), так при

двоянных трансфузиях ($r = 0,297$; $p < 0,001$). Прямая корреляция СПТ и исходной концентрации тромбоцитов позволяет предположить повышенное потребление перелитых тромбоцитов при наименьшей исходной концентрации клеток. Соответственно, необходим поиск пограничной величины исходной концентрации тромбоцитов, при которой профилактические трансфузии избыточны.

Заключение: Не получено доказательств различий эффективности двоянных и единичных трансфузий концентратов донорских тромбоцитов. Прямая корреляция СПТ и исходной концентрации тромбоцитов свидетельствует об ограниченной диагностической значимости СПТ в качестве показателя эффективности трансфузии тромбоцитов.

Бадаев Р.Ш., Заммоева Д.Б., Гиршова Л.Л., Бабенецкая Д.В., Ильина Н.А., Моторин Д.В.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АЗАЦИТИДИНА У БОЛЬНЫХ ОМЛ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ АЛЛО-ТКМ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

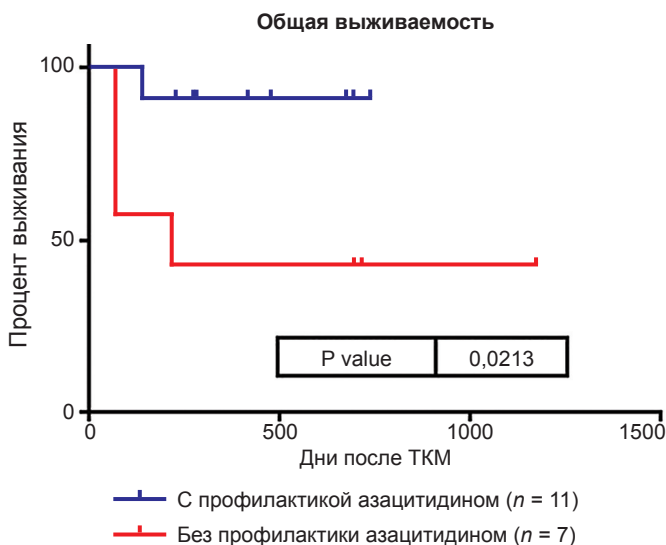
Краткое вступление: Использование гаплоидентичного донора, является подходящей альтернативой при отсутствии полностью совместимого донора, однако сохраняется риск развития РТПХ и рецидива основного заболевания. Азацитидин (АЗА) обладает антилейкемической и иммуномодулирующей активностью, но опыт применения после ТКМ ограничивается противорецидивной терапией.

Цель работы: Оценка безопасности и эффективности профилактического применения Аза (проф-АЗА) у пациентов с ОМЛ после гапло-ТКМ.

Материалы и методы: В исследование были включены 18 пациентов с ОМЛ после гапло-ТКМ, проведенной в нашем центре, достигших МОБ-негативной ремиссии. МОБ оценивалась по уровню экспрессии гена WT-1. Проф-Аза начиналась не ранее двух месяцев после ТКМ, при полном приживлении трансплантата и отсутствии активной РТПХ. АЗА вводился по схеме: 100 мг/день п/к Д1–Д5 каждые 28 дней в течение 1 года после ТКМ. В

случае молекулярного рецидива, добавлялась инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) каждый второй цикл.

Результаты и обсуждение: 11 пациентов получали профилактическую терапию АЗА, 7 были включены в контрольную группу. Медиана начала терапии АЗА – 4 (2–10) мес. Медиана количества курсов – 3,5 (1–9). Наиболее частая токсичность на фоне терапии АЗА – гематологическая: анемия 1–2-й степени у 5 (27,8%), тромбоцитопения 3–4-й степени у 2 (11,1%), нейтропения 3–4-й степени у 5 (27,8%) больных. Не наблюдалось ни одного случая вторичного отторжения трансплантата. В группе с проф-АЗА у 9 (81,8%) больных была острая РТПХ в анамнезе, разрешившаяся на момент начала терапии. На фоне терапии АЗА оРТПХ наблюдалась у 5 (45,4%) больных: у 4 обострение ранее развившейся РТПХ (3 – кожа, 1 – кишечник), у 1 – развитие оРТПХ кишечника *de novo*. 2 больным потребовалось начало системной терапии ГКС. В контрольной группе оРТПХ до начала исследования наблюдалась у 4 (57,1%) больных, у 1 (14,2%)



Показатель	Количество
Гапло-ТКМ	18
Возраст, годы	18–57 (медиана 42)
Пол: М/Ж	7/11
Статус до ТКМ:	
МОБ-негативная ПР	10
МОБ-позитивная ПР	4
отсутствие ремиссии	4
Источник трансплантата:	
костный мозг	2
периферическая кровь	16
CD34 ⁺ , млн/кг	1,9–10,4 (медиана 4,18)
Режимы кондиционирования:	
Flu/Cy/Mel	13
Bu/Flu/Cy	3
Кондиционирование с предшествующей циторедукцией	2
Профилактика РТПХ	PT-Cy, MMF and CsA

возникла после начала исследования и потребовалось системное назначение ГКС. Частота развития хронической РТХП в группе с проф-Аза и контрольной группе были сопоставимы 1(9,1%) и 1(14,3%). Во всех случаях наблюдалось поражение кожи. У 1 больной в группе с проф-АЗА, кожная форма была в сочетании с поражением печени. Мы не наблюдали ни одного молекулярного рецидива в группе с проф-АЗА, в контрольной группе – у 2 (28,6%) больных. Этим пациентам проводилась терапия АЗА в комбинации с ИДЛ, на фоне которой у 1 развилась тяжелая ОРТПХ, от которой пациент скончался; у второго пациента достигнута МОБ-негативная ремиссия, сохраняющаяся до настоящего времени. В обеих группах не произошло ни одного костно-мозгового рецидива, что может быть связано с небольшим периодом наблюдения. В группе с проф-АЗА у 3 больных без ремиссии на момент ТКМ удалось достигнуть молекулярную ремиссию,

которая сохраняется у 2 до настоящего времени, третья пациентка умерла от ОРТПХ. На настоящий момент 10 (90,9%) больных в группе с проф-АЗА и 3(42,9%) больных в контрольной группе живы, с медианой наблюдения 9,5 и 7 мес соответственно. В группе с проф-АЗА умер 1 больной от ОРТПХ, в контрольной группе – 2 от инфекции и 2 от ОРТПХ. Мы наблюдали значимое улучшение общей выживаемости на фоне проф-АЗА ($p = 0,021$). Для исключения влияния трансплантационно-ассоциированной летальности, в исследование не включались пациенты, умершие до двух месяцев после ТКМ.

Заключение: Профилактическое применение АЗА после гапло-ТКМ безопасно и хорошо переносится, приводит к значимому улучшению общей выживаемости у больных ОМЛ. Улучшение результатов ТКМ вероятно связано со снижением частоты развития рецидивов.

Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Лямкина А.С., Таирова С.А., Серегина О.Б., Мишенин А.В., Колесникова М.А., Агакишиев М.М.

ФОРМИРОВАНИЕ ИЗБЫТКА ЖЕЛЕЗА В ГРУППАХ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРОМЕЖУТОЧНОГО И НИЗКОГО РИСКА

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2»

Краткое вступление: В группе больных миелодиспластическим синдромом (МДС) гемотрансфузии вносят существенный вклад в накопление железа. Однако, формирование избытка железа наблюдается еще до начала активной трансфузионной терапии и является результатом компенсаторного повышения продукции дифференцировочного фактора роста с подавлением выработки гепсидина, что приводит к хронической абсорбции железа. Повышение концентрации железа подавляет синтез гепсидина и результатом последнего является повышение доступности железа для эритропоэза путем расширения объема всасывания и реализации его из макрофагов. Такой эффект становится особенно значимым при заболеваниях с неэффективным эритропоэзом, когда значительная масса эритроцитарных предшественников подвергается апоптозу, а не созреванию [Temraz S., 2014]. В результате, недостаток гепсидина приводит к системной перегрузке железом при отсутствии трансфузионной зависимости [Nemeth E., 2006].

Цель работы: Анализ уровня ферритина и концентрации гепсидина у больных МДС в зависимости от объема гемотрансфузионной нагрузки.

Материалы и методы: Обследованы 22 больных МДС. В соответствии с критериями IPSS: у 4 (18,2%) больных был определен низкий риск, у 2 (9,1%) пациентов промежуточный-2 риск и группу промежуточного-1 риска составили 16 (72,7%) больных. Согласно WPSS в группе больных МДС критериям трансфузионной зависимости соответствовало 14 (63,6%) пациентов, 8 (36,4%) больных МДС не вошли в группу трансфузионнозависимых.

Результаты и обсуждение: В группе больных МДС средний уровень ферритина составил $624,5 \pm 194,89$ нг/мл, что было достоверно выше (в 8 раз) показателей контрольной группы – $70,39 \pm 65,7$ нг/мл ($p < 0,001$). При оценке взаимосвязи между объемом трансфузионной нагрузки в течение года и концентрацией ферритина сыворотки крови у больных МДС была выяв-

лена положительная корреляция, что подтверждало значимость фактора многочисленных трансфузий в формировании синдрома избытка железа ($r = 0,4$, $p < 0,05$, $n = 22$). Средний уровень гепсидина в группе больных МДС составил $51,12 \pm 26,46$ нг/мл, что было в 2,4 раза выше значений группы контроля ($22,8 \pm 20,97$ нг/мл). Таким образом, синтез ферритина в условиях избыточного железа увеличивается, обеспечивая адекватный пул хранения, односторонне растет и концентрация гепсидина с целью подавить клеточный экспорт железа в условиях его избытка. Нами также была выполнена оценка корреляции ферритина и гепсидина у больных МДС низкого и промежуточного риска, получающих менее 9 доз эритроцитов в год, от 9 до 24 доз и более 24 доз (аналогично работе N. Shenoy, 2014). В подгруппе больных, получивших менее 9 трансфузий, наблюдалась сильная положительная корреляционная связь между гепсидином и ферритином ($r = 0,96$; $p < 0,001$; $n = 6$). У больных, получивших 9–24 единиц эритроцитов, корреляционная связь отсутствовала ($r = 0,009$; $p > 0,05$; $n = 9$). В подгруппе больных с высокой трансфузионной нагрузкой (более 24 гемотрансфузий в год) была выявлена отрицательная корреляция уровней гепсидина и ферритина ($r = -0,55$; $p < 0,05$; $n = 7$). Таким образом, концентрация гепсидина остается чувствительной к уровню железа только у пациентов с относительно невысокими потребностями в трансфузиях. Многочисленные гемотрансфузии приводят к активации циркулирующего гепсидина, который, однако, не достигает уровней, адекватных формирующемуся избытку железа.

Заключение: Больные МДС с подтипами низкого и промежуточного уровней риска и невысокой степенью трансфузионной зависимости, вероятно, более подвержены накоплению избытка железа не за счет регулярных переливаний единиц эритроцитов, но вследствие формирования нетрансфузионной перегрузки железом, на фоне неадекватной продукции гепсидина.

Басхаева Г.А., Бидерман Б.В., Давыдова Ю.О., О.А. Гаврилина, К.И. Зарубина, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, А.Б. Судариков, И.В. Гальцева, Е.Н. Паровичникова

КЛИРЕНС МОБ У БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМ В-КЛЕТОЧНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ ГЕНА *IKZF1* НА ПРОТОКОЛАХ ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ

Краткое вступление: В ряде исследований при Rh-негативном В-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Ph-V-ОЛЛ) обнаружение мутаций гена *IKZF1* и персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ) являются ключевыми факторами неблагоприятного прогноза.

Цель работы: Оценить динамику МОБ у взрослых больных Ph- В-ОЛЛ на протоколах ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016 на этапах индукции и консолидации ремиссии (70 и 133 дни терапии) в зависимости от обнаружения мутаций гена *IKZF1*.

Материалы и методы: В исследование включено 50 больных Ph- В-ОЛЛ, медиана возраста 29,5 года (17–56), соотношение мужчины : женщины (20:30). Больным, включенным в исследование с августа 2009 по август 2016, проводилась терапия по программе ОЛЛ-2009 [ClinicalTrials.gov public site; NCT01193933], включенным с ноября 2016 по сентябрь 2017, проводится лечение по программе ОЛЛ-2016. Молекулярный анализ внутригенных делеций *IKZF1* проводился методом мультиплексной флуоресцентной ПЦР, специфичной к «горячим точкам» внутригенных делеций согласно методике, приведенной в статье [Aurelie Saue и соавт., Haematologica, 2013]. ДНК была выделена из лейкоэмических клеток замороженных образцов костного мозга. Исследование МОБ выполнено 21 пациенту методом 6-цветной проточной цитометрии (чувствительность 0,01%) с использованием антител против: CD19 APC, CD10 PE, CD34 PE-Cy7, CD38 FITC, CD45 PerCP, CD20 APC-H7 и CD58 FITC. Контрольные точки для исследования

МОБ - 70 день (окончание II фазы индукции) и 133 день (окончание III фазы консолидации). В протоколах ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016 терапия на этих этапах не отличалась, а значит клиренс МОБ не зависел от применяемого протокола.

Результаты и обсуждение: Делеции *IKZF1* были обнаружены у 9 (16%) из 50 больных: 5 (55%) del 4-7, 1 (11%) – del 2-7, 1 (11%) – del 2-8, у 1 (11%) больного были определены все типы мутаций (del 4-7, del 4-8, del 2-7, del 2-8). Медиана наблюдения составила 16,4 мес (1,5–93,4 мес). Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 45 (90%) больных, из них у 8 были делеции *IKZF1*. Рефрактерность констатирована у 3 (6%), из них мутация выявлена у 1 больного. Двое (4%) больных умерли на этапе индукционной терапии (см. таблицу). Проведен анализ динамики МОБ у 21 больного, из них 6 (29%) были с мутациями, 15 (71%) без мутаций. МОБ на 70-й день была выявлена у 5 (33%) из 15 больных ОЛЛ без делеций *IKZF1*, а среднее значение МОБ составило $0,008 \pm 0,003\%$, в то время как среди больных с делециями *IKZF1* МОБ обнаружена в 100% случаев со средним показателем МОБ – $1,847 \pm 0,788\%$ (рис. 1; $p = 0,0011$). На 133-й день у пациентов без мутаций *IKZF1*, также как и на 70-й день, частота выявляемости МОБ и ее величина была ниже, чем у пациентов с делециями *IKZF1* (рис. 1; $0,0002 \pm 0,0001\%$ vs $0,376 \pm 0,233\%$; $p = 0,0021$). У пациентов с делециями *IKZF1* отмечается снижение значений МОБ к 133-му дню по сравнению с 70 днем (рис. 2; $p = 0,016$), однако только у одного больного МОБ была негативна. Среди 5 пациентов без делеций *IKZF1*, у которых МОБ была позитивна, к 133 дню у одного достигнута «МОБ-негативность», у троих наблюдается уменьшение МОБ по отношению к 70-му дню (рис. 2; $p = 0,063$).

Заключение: У больных В-ОЛЛ с мутациями в гене *IKZF1* наблюдается персистенция МОБ на 2 и 4-й месяц лечения, а также ее более высокие значения по сравнению с пациентами без мутаций. Требуется дальнейшее наблюдение для исследования группы больных с неблагоприятным прогнозом, кому будет показана трансплантация аллогенного костного мозга.

Показатель	Делеция <i>IKZF1</i> (n = 9)	Отсутствие делеции <i>IKZF1</i> (n = 41)
ПР	8(89%)	37(90%)
Смерть в индукции	0	2 (5%)
Рефрактерность	1 (11%)	2 (5%)

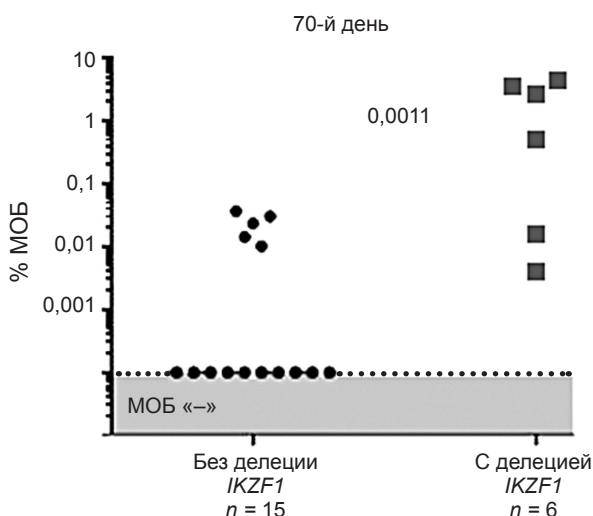


Рис. 1.

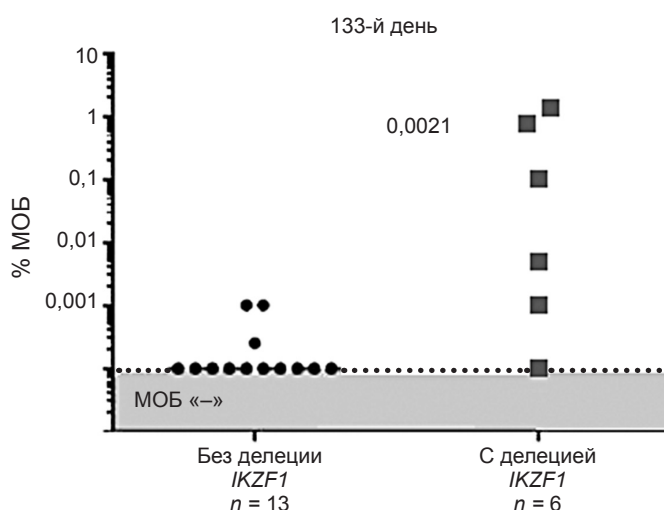


Рис. 2.

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

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ В РЕЖИМЕ ВЕЕАМ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Высокодозная полихимиотерапия в первой линии у больных фолликулярной лимфомой активно обсуждается. Не установлен оптимальный режим кондиционирования у этих больных. В 2008 г. Visani был успешно применен режим кондиционирования с бендамустином у пациентов с рецидивами фолликулярной лимфомы. О применении бендамустина в режиме кондиционирования в первой линии терапии фолликулярной лимфомы в настоящее время данных нет.

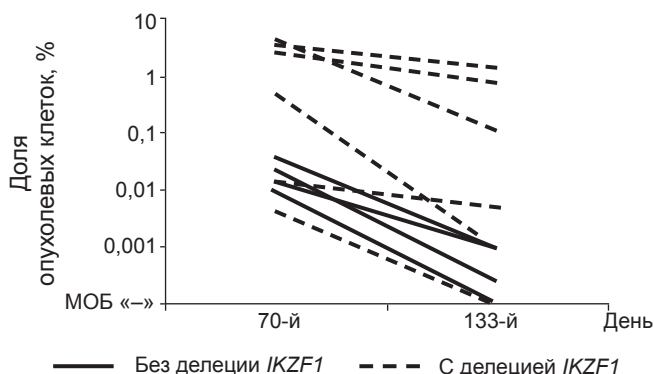
Цель работы: Оценить эффективность и безопасность кондиционирования в режиме ВеЕАМ в терапии 1-й линии у молодых больных с фолликулярной лимфомой из группы высокого риска.

Материалы и методы: С 2015 по 2017 гг. в ФГБУ НМИЦ Минздрава РФ 6 больным фолликулярной лимфомой 2-го цитологического типа в 1-й ремиссии заболевания была проведена программа последовательной высокодозной химиотерапии с ауто-ТСКК с кондиционированием в режиме ВеЕАМ. В группу включены 4 женщины и 2 мужчины, пациенты из группы вы-

сокого риска в возрасте от 30 до 52 лет, средний возраст 37 лет. У всех больных была IV стадия заболевания по Ann-Arbor. Поражение лимфатических узлов было у всех больных, из экстра-нодальных очагов – поражение желудка, толстой кишки, печени. Костный мозг был поражен у всех больных, лейкокемия – у 4, поражение селезенки – у 2. У 1 больного – моноклональная секрета Гкаппа, bulky disease – у всех больных, В-симптомы – у 4. При цитогенетическом исследовании во всех случаях определялась диагностическая $t(14;18)(q32;q21)$. У 1 больного был выявлен комплексный кариотип с множеством хромосомных поломок, трисомией 17 хромосомы; у 1 больного определялась $t(1;9)(p36;q32)$. В качестве индукционной терапии проводили 4 курса R-СНОР, 2 курса R-DHAP, затем выполняли мобилизацию и сбор СКК после высокодозного циклофосфида, кондиционирование в режиме ВеЕАМ и аутологичная трансплантация СКК. У 1 больного с поражением селезенки перед химиотерапией была выполнена спленэктомия.

Результаты и обсуждение: После проведения 4 курсов R-СНОР 2 больных достигли полной ремиссии, 4 – частичной ремиссии; после 2 курсов R-DHAP у 4 больных полная ремиссия, у 2 – частичная ремиссия. Перед ауто-ТСКК 5 больных достигли полной ремиссии, у 1 больного сохранялось забрюшинное остаточное образование, неverified гистологически. Было перелито в среднем $5,7 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺-клеток ($3,7-9,7 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺-клеток). Период миелотоксического агранулоцитоза составил в среднем 8 (5–13) дней. Тяжелых проявлений гематологической и негематологической токсичности не отмечено. У всех пациентов в настоящее время сохраняется полная ремиссия заболевания. Средний срок наблюдения 13,2 (2–25) мес.

Заключение: Режим кондиционирования ВеЕАМ впервые был применен в терапии первой линии у больных фолликулярной лимфомой из группы высокого риска и продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при сроке наблюдения до 25 мес. Для окончательных выводов требуется более длительный срок наблюдения.



Бидерман Б.В., Джулакян У.Л., Аль-Ради Л.С., Тришкина Т.В., Никитин Е.А.,
Бутылин П.А., Румянцев А.М., Стадник Е.А., Куликов С.М., Судариков А.Б.

ГЕНЫ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕПИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И СТЕРЕОТИПНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗ здравоохранения г. Москвы;
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург

Краткое вступление: В настоящее время известно, что мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV) является ключевым фактором долгосрочного прогноза при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ). Кроме того, разнообразие вариантов структуры перестроенного IGHV клеток В-ХЛЛ весьма ограничено и существенно отличается от такового для нормальных В-клеток. Ранее считалось, что такое сужение репертуара характерно только для В-ХЛЛ. Однако, в последнее время появляются новые исследования, показывающие, что и при других В-клеточных лимфомах (таких, как волосатоклеточный лейкоз, лимфома маргинальной зоны и др.)

есть определенные особенности использования генов IGHV.

Цель работы: Сравнить последовательности генов ИГ у больных различными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы: В исследование включены 790 больных В-ХЛЛ, 45 – СЛКМЗ, 33 – ВКЛ. Мутационный статус генов ИГ 683 больных был исследован в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ с 2006 по 2017 гг., 185 – в ФГБУ СЗ ФМИЦ им. В. А. Алмазова с 2012 по 2016 гг. Нуклеотидные последовательности генов ИГ определяли согласно методике, описанной в статье [Бидерман и др., 2012].

Результаты и обсуждение: Мы обнаружили существенные различия в репертуаре генов IGHV для ХЛЛ, ВКЛ и СЛКМЗ. Различается частота встречаемости семейств генов иммуноглобулинов. При ВКЛ чаще всего экспрессируются гены 3-го семейства (60%), реже встречаются гены 4-го (21%) и 1-го семейств (12%). При СЛКМЗ половину от всех случаев составляют гены 1-го семейства (51%), гены 3-го семейства (27%) и 1-го (15%). При В-ХЛЛ 45% приходится на долю 3-го семейства, 30% – 1-го, 17,5% – 4-го. Для нормальных В-клеток характерно следующее распределение: VH3 – 57%, VH1 – 20%, VH4 – 18% [Fais соавт., 1998]. Остальные семейства при данных нозологиях встречаются редко (1–2%), как и в нормальных В-клетках. При СЛКМЗ в нашей выборке все случаи, относящиеся к семейству VH1 (за исключением одного), экспрессировали ген IGHV1-2 (49% от всей выборки). При ХЛЛ этот ген встречается в 5% случаев. Кроме того, при ХЛЛ данный ген существенно чаще бывает немутированным (84%), в то время как при СЛКМЗ количество мутированных и немутированных случаев одинаково.

При ВКЛ пациентов с экспрессией IGHV1-2 не выявлено. При ХЛЛ наиболее часто встречающимся является ген IGHV1-69 (18%), он же участвует в образовании многих наиболее распространенных стереотипных антигенных рецепторов (CLL#3,5,6). При ВКЛ было обнаружено 2 (6%) пациента с экспрессией гена IGHV1-69, при СЛКМЗ их не выявлено. Ни один из стереотипных антигенных рецепторов, характерных для ХЛЛ, не встречался при СЛКМЗ и ВКЛ.

Закключение: Сужение репертуара ИГ при В-ХЛЛ и СЛКМЗ показывает, что в возникновении и развитии данных заболеваний существенную роль могут иметь антигены, стимулирующие В-клетки с соответствующими рецепторами. В то же время, различия в репертуаре ИГ между нозологиями указывает на различия таких антигенов. К сожалению, наша выборка больных СЛКМЗ и ВКЛ сильно уступает таковой при ХЛЛ. Возможно, что отсутствие значимых тенденций к стереотипии CDR3 при ВКЛ связано именно с этим. Данные исследования требуют увеличения выборки пациентов в этих нозологиях.

Борзенкова Е.С., Лепик К.В., Дарская Е.И., Пирогова О.В., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Рогачева Ю.А., Козлов А.В., Залялов Ю.Р., Алянский А.Л., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В.

СТРАТЕГИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) обладает потенциалом излечения у больных рецидивирующей/резистентной лимфомой Ходжкина (р/р ЛХ). В последние годы внедряются новые подходы призванные улучшить результаты алло-ТГСК при р/р ЛХ, такие как новый режим кондиционирования со сниженной токсичностью Флударабин-Бендамустин (ФлуБе) (Khoury, Blood, 2014), профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦ) (Luznik, BMT, 2008) и предтрансплантационная подготовка с включением новых препаратов – анти-CD30 иммуноконъюгата Брентукси-маба ведотина (БВ) (Chen, Blood, 2016) и ингибитора PD-1 Ниволумаба (Ниво) (Younes, Lancet, 2016).

Целью данного анализа является оценка результатов алло-ТГСК у больных р/р ЛХ, при включении режима кондиционирования ФлуБе, профилактики РТПХ на основе ПТЦ и предтрансплантационной терапии БВ или Ниво.

Материалы и методы: Мы ретроспективно оценили исходы алло-ТГСК у 76 больных р/р ЛХ, выполненных в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в 2002–2017 гг. Медиана возраста составила 27 (14–49) лет, 57% пациентов были мужского пола. Анализ включает две группы: пациенты группы А ($n = 34$) получали кондиционирование ФлуБе, профилактику РТПХ на основе ПТЦ и bridge-терапию БВ/Ниво, пациенты группы В ($n = 42$) получали кондиционирование со сниженной токсичностью с включением мелфалана или бусульфана, классическую профилактику РТПХ или bridge-терапию на основе химиотерапии. В группе А БВ использовали в качестве bridge у 22 больных, Ниво у 11. Медиана наблюдения составила 5 (1–43) мес для группы А и 15 (1–64) мес для группы В. Не было различий

между пациентами в двух группах в отношении медианы возраста (26 против 28 лет; $p = 0,3$), пола (53% женщин против 60% мужчин; $p = 0,6$), наличия ауто-ТГСК в анамнезе (59% против 54%; $p = 0,8$), медианы линий терапии (5 против 5; $p = 0,8$), лучевой терапии в анамнезе (58% против 56%; $p = 1,0$) и типа донора (24; 56 и 21% против 29; 63и 8% совместимых родственных, неродственных и гапло соответственно; $p = 0,35$). В группе А больные достигли лучшего статуса перед (ПО 65%, ЧО 18%, СЗ/ПЗ 17%), чем в группой В (ПО 24%, ЧО 30%, СЗ/ПЗ 46%); $p = 0,002$.

Результаты и обсуждение: Двухлетняя ОВ и БПВ составила 70 и 43% для всей популяции. Кумулятивная частота рецидивов в группе А и группе В составила 9% против 45% соответственно ($p = 0,002$). Было отмечено значительное увеличение ОВ ($p = 0,03$) и БПВ ($p = 0,001$) для группы А по сравнению с группой В: 94 и 85% против 51 и 19% соответственно. Между группами не было различий в оРТПХ II–IV степени (18% против 25%; $p = 0,6$) и III–IV степени (3% против 10%; $p = 0,4$), однако выявлено снижение частоты тяжелой хрРТПХ в группе А (3% против 27%; $p = 0,008$).

Закключение: Было отмечено улучшение результатов алло-ТГСК у больных р/р лимфомой Ходжкина после внедрения кондиционирования ФлуБе, профилактики РТПХ на основе ПТЦ и bridge-терапии с включением БВ или Ниво. Выявлено статистически значимое улучшение статуса болезни до алло-ТГСК. Следует учесть, что в группе А период наблюдения на момент анализа был коротким, и необходимо дальнейшее наблюдение. Влияние отдельных факторов не может быть выявлено в данном анализе из-за совпадения стратегий.

Быкова А.В., Гусарова Г.А., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Петрова А.Н.,
Цыба Н.Н., Немченко И.С., Лазарева О.В., Туркина А.Г.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НИЛОТИНИБОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Первые сообщения о случаях окклюзионных заболеваний периферических артерий (ОЗПА) при лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) нилотинибом появились в 2011 г. Некоторые экспериментальные данные показали прямое проатерогенное действие нилотиниба (ингибирование DDR1-рецептора, возможно участие в патогенезе блокирования KIT и PDGFR-киназ), способность вызывать вазоспазм. Однако точные механизмы возникновения кардиоваскулярных событий (КВС) на фоне лечения нилотинибом не описаны.

Цель работы: охарактеризовать частоту и факторы риска возникновения кардиоваскулярных событий у больных ХМЛ, получающих терапию нилотинибом.

Материалы и методы: В исследование включены 119 больных (45 мужчин и 74 женщины), получавших терапию нилотинибом и наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии», в том числе рамках нескольких клинических исследований с 2007 по 2017 гг. Медиана возраста на момент начала терапии нилотинибом 43 (23–68) года. Перевод на терапию нилотинибом по причине резистентности к иматинибу (ИМ) у 67 (56,3%), в связи с токсичностью ИМ – 26 (21,8%), с субоптимальным ответом на ИМ – 8 (6,7%), другое – 9 (7,6%); нилотиниб в первую линию терапии получали 12 (10%), во вторую линию после ИМ – 98 (82,3%). Дозы 800, 600 и 400 мг/сут получали 74, 42 и 3 больных соответственно. Мы оценивали факторы риска (ФР) развития КВС, включающие возраст, курение, наличие артериальной гипертензии (АГ), избыточной массы тела (ИМТ), семейный анамнез ранних КВС, сахарного диабета (СД) 2-го типа, показатели глюкозы, липидный профиль (общий холестерин и фракции, триглицериды). Для оценки факторов риска смерти от сосудистых событий была использована шкала SCORE.

Результаты и обсуждение: До начала лечения нилотинибом из ФР развития КВС у пациентов были выявлены: мужчин стар-

ше 55 лет – 8 (17,7%), женщин старше 65 лет – 7 (9,4%), курение – 28 (23,5%), повышение общего холестерина – 39 (32,7%), ИМТ – 34 (28,6%), гипергликемия – 12 (10%), семейный анамнез ранних КВС – 6 (5%), АГ – 29 (39,5%), СД 2-го типа – 8 (6,7%). Распределение пациентов по шкале SCORE составило: низкий риск – 64, умеренный – 18, высокий – 8, очень высокий – 11, нет данных – 18. На фоне применения нилотиниба у 14 (11,7%) больных (9 мужчин и 5 женщин) возникли следующие КВС: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 7 (5,8%), ОЗПА – 2 (1,7%), впервые возникшая стенокардия – 5 (4,2%). У 13 (92,8%) из этих 14 пациентов риск по шкале SCORE был высоким до начала применения нилотиниба. Умерли 12 (10%) больных, из них по причине прогрессии заболевания 8 (6,7%), по причине КВС 4 (3,4%), из них на фоне терапии нилотинибом 2 (1,7%). Продолжают терапию нилотинибом 60 (50,4%) больных при медиане наблюдения 52,6 (1–135,8) мес. Совокупность полученных клинических данных позволяет предположить, что нилотиниб может служить дополнительным фактором ускоренного развития атеросклеротического поражения артерий, вызывающего различные КВС. Не исключена взаимосвязь возникновения КВС с дозой нилотиниба, так как большинство больных с произошедшими КВС получали максимально возможную дозу 800 мг/сут, кроме 3 больных, принимавших меньшую дозу (2 больных 600 мг/сут и 1 больной 400 мг/сут). Все пациенты с произошедшими КВС, кроме одного, имели высокий риск развития КВС по шкале SCORE.

Заключение: Учитывая возможную взаимосвязь частоты развития КВС на фоне терапии нилотинибом с высоким риском SCORE, для предупреждения возникновения сосудистых осложнений необходимо проводить оценку ФР уже на скрининге, перед началом лечения нилотинибом. При повышенном риске возникновения КВС показана коррекция модифицируемых ФР, снижение дозы нилотиниба или перевод на другой препарат.

Вартикан А.А., Фидарова З.Т., Федотов Е.А., Чемис А.Г.,
Писецкий М.М., Мамонов В.Е., Михайлова Е.А.

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ АВАСКУЛЯРНОМ НЕКРОЗЕ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Аваскулярный некроз головки бедренной кости (АВНГБК) развивается у 6,3% больных АА. Эта патология может прогрессировать, и в итоге привести к коллапсу пораженной головки бедра и развитию тяжелого коксартроза. Учитывая тот факт, что продолжительность жизни у больных АА значительно увеличилась на фоне современной терапии, возникает необходимость хирургической коррекции ортопедической патологии. Эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТБС) у больных АА ограничена рядом причин: большая кровопотеря, риск инфекционных осложнений, развитие ранней нестабильности имплантов вследствие преобразования жирового мозга в проксимальном отделе бедренной кости и костях таза, характерного для этого заболевания.

Цель работы: оценить возможности ЭТБС у больных АА при развитии АВНГБК.

Материалы и методы: с 2014 по 2017 гг. в ФГБУ НМИЦ гематологии было выполнено 16 ЭТБС у 11 больных АА. Все операции были выполнены по поводу АВНГБК стадии 3С-5 по ARCO. Ме возраста в момент проведения ЭТБС составила 35 (19–53) лет. Ме показателей гемограммы в группе больных в ремиссии АА ($n = 9$): Нб 134 (115–160) г/л, л. 5,06 (3,22–5,8) $\times 10^9$ /л, тр. 111,25 (34–235) $\times 10^9$ /л. Ме показателей гемограммы у больных вне ремиссии АА ($n = 7$): Нб 106 (81–151) г/л, л. 3,34 (2,3–5,1) $\times 10^9$ /л, тр–34,14 (22–46) $\times 10^9$ /л. Подготовка пациентов к ЭТБС включала поддержание достаточного количества тромбоцитов, безопасного для проведения вмешательства и времен-

ную отмену ИСТ. У больных в возрасте от 24 до 45 лет ($n = 6$) со стадиями 3С ($n = 1$), 4С ($n = 4$) и 5 ($n = 1$) по ARCO использовали малоинвазивный передний доступ в сочетании с бесцементным эндопротезом с фиксацией пресс-фит тазового компонента (Trilogy, Zimmer, США) и проксимальной фиксацией бедренного компонента (Fitmore, Zimmer, США). Использовали полностью керамическую пару трения (Biolox). У больных в возрасте от 19 до 53 лет ($n = 9$) со стадиями 3С ($n = 2$), 4С ($n = 4$) и 5 ($n = 3$) по ARCO использовали передне-боковой доступ по Хардингу в сочетании с бесцементными эндопротезами промежуточной фиксации и парами трения керамика/полиэтилен и Тиудин/полиэтилен.

Результаты и обсуждение: Трансфузионную подготовку концентратом тромбоцитов (ТК) к ЭТБС проводили 4 больным без ремиссии АА, интраоперационную трансфузию – у 8. Кровопотеря во время ЭТБС составила в среднем 500 (200–1150) мл. Потеря крови по дренажу в 1-е сутки после ЭТБС составила 627 (150–1000) мл. Заместительная гемокомпонентная терапия при подготовке и во время операции: ТК 8 (4–8) ед, СЗП 648 (230–

900) мл, ЭВ 242 (200–285) мл. Объем трансфузионной терапии в течение 14 дней после ЭТБС в 15 из 16 операций составил: ТК 7(1–16) ед, СЗП 799 (540–1020) мл, ЭВ 471 (325–655) мл. Ни в одном случае не развилось ранней нестабильности компонентов эндопротеза, не выявлено признаков перипротезной инфекции. В одном случае выполнено ревизионное ЭТБС в раннем послеоперационном периоде. Причина – некорректное положение бедренного компонента Fitmore. В группе больных с использованием малоинвазивного доступа отмечено более гладкое течение послеоперационного периода: раннее восстановление функции, менее выраженный болевой синдром.

Заключение: Проведение ЭТБС при АВНГБК у больных АА возможно в независимости от ремиссионного статуса, в условиях адекватной трансфузионной терапии и антибиотической профилактики. Использование малоинвазивного переднего доступа и бедренного компонента Fitmore проксимальной фиксации, несмотря на большие технические сложности, обеспечивает более легкое течение послеоперационного периода и раннее восстановление функции у молодых больных.

Васильев С.А., Мазуров А.В., Пантелеев М. А., Зозуля Н.И.,
Кумскова М.А., Соколова М.А., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ, Москва;
НМИЦ центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: К наследственным тромбоцитопатиям относятся нарушения тромбоцитарного гемостаза, обусловленные врожденным снижением функциональной активности тромбоцитов. При тромбоцитопатиях повышена микроциркуляторная кровоточивость за исключением синдрома Скотта, для которого характерен гематомный тип кровоточивости.

Цель работы: Представление предложенной нами классификации наследственных тромбоцитопатий.

Материалы и методы: Обследованы 47 больных (35 лиц женского пола и 12 мужского) в возрасте от 10 лет до 48 лет с установленными наследственными тромбоцитопатиями. Проводили исследования: клинический анализ периферической крови, морфологическая оценка тромбоцитов и мегакариоцитов, коагулограмма, функциональная активность тромбоцитов (ФАТ), агрегационная активность тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином, адреналином, арахидоновой кислотой. Сканирующая электронная микроскопия, молекулярный анализ мембранных гликопротеинов тромбоцитов.

Результаты и обсуждение: Развитие геморрагического синдрома при наследственных тромбоцитопатиях обычно происходит на фоне нормальных показателей коагуляционного гемостаза. Главным патофизиологическим признаком этих видов патологии является угнетение, по крайней мере, одной из функциональных реакций тромбоцитов – агрегации в ответ на специфические агонисты; секреции из гранул; адгезии тромбоцитов и др. Наследственные тромбоцитопатии могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному признаку. Некоторые нозологические формы тромбоцитопатий являются уникальными и наблюдались лишь в нескольких семьях или у ограниченного количества пациентов. Современные методы оценки функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с использованием проточной цитометрии и применением флуоресцентно меченных маркеров: аннексин V, антител против Р-селектина, интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, гликопротеина I,

антител PAC1, мепакрина позволили дифференцировать сложные дефекты тромбоцитов, которые ранее не выявлялись. В связи с этим стали выявляться тромбоцитопатии недифференцированные. В современную классификацию наследственных тромбоцитопатий входят следующие группы видов тромбоцитарной патологии:

- дефекты мембранных рецепторов тромбоцитов (тромбастиения Гланцманна, синдром Бернара–Сулье и др.);
- дефекты сигнальных молекул (нарушение синтеза тромбосана A2, нарушения в системах проведения сигнала);
- дефекты цитоскелета (синдром Вискотта–Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения, аномалия Мея-Хегглина; синдромы Эпштейна и Себастиана);
- дефициты плотных (δ)- и α -гранул тромбоцитов (синдромы Германского–Пудлака, Чедиака–Хадаши, серых тромбоцитов; Квебекский синдром);
- нарушения прокоагулянтных свойств тромбоцитов (синдром Скотта);
- дефицит гемопоэтических факторов (тромбоцитопения Париж–Трауссе и др.);
- тромбоцитопатии с изменением морфологии и размеров тромбоцитов (Монреальский синдром, наследственная микро-тромбоцитарная тромбоцитопатия и др.);
- наследственные тромбоцитопении без изменений функции и морфологии тромбоцитов (наследственная амегакариоцитарная тромбоцитопения, TAR-синдром);
- тромбоцитопатии недифференцированные (с множественными дефектами тромбоцитов).

Заключение: На современном этапе развития медицинской науки, несмотря на сложности, большинство форм наследственных тромбоцитопатий могут быть успешно диагностированы и достаточно точно верифицированы, что позволяет клиницисту выбрать наиболее адекватные и эффективные методы лечения этой патологии.

Васильев А.Э., Кравченко С.К., Бабаева Ф.Э., Барях Е.А., Нестерова Е.С., Пластинина Л.В., Магомедова А.У., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Кременецкая А.М., Воробьев А.И.

АНГИОАРХИТЕКТОНИКА ОПУХОЛЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ Фолликулярной лимфомой

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Кровоснабжению лимфатического узла в норме свойственны некоторые особенности. Исследования С. Бакырджиевой (1976) показывают, что кровоснабжение лимфатического узла осуществляется 4 видами артериальных сосудов, вены, как правило, не сопровождают артерии. Особое значение придают, так называемым, посткапиллярным венам, описанным W. Schulze в 1925 г. Они дают возможность попаданию элементов крови в пульпу, т. е. в известной степени обеспечивают открытое кровообращение, подобно открытому кровообращению в селезенке. Однако, это свойство посткапиллярных венул не постоянно. В доступной нам литературе не удалось найти данные об особенностях кровоснабжения лимфатических узлов у больных лимфомами.

Цель работы: Описание архитектоники сосудистого русла опухолевых лимфоузлов больных лимфопролиферативными заболеваниями, выявление особенностей кровоснабжения методом ангиографии для оценки возможности проведения в перспективе региональной химиотерапии и химиоэмболизации.

Материалы и методы: Ангиографическая картина опухолевых лимфоузлов была изучена у двух больных фолликулярной лимфомой. Случай 1. Больной Э., 52 лет. Диагноз фолликулярная лимфома с поражением всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки, костного мозга. Случай 2. Больной М., 61 года. Диагноз: фолликулярная лимфома 3А цитологического типа IVBb стадия с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (В-ККЛ). Для оценки ангиоархитектоники опухолевого образования пациенту выполнена ангиография. На ангиограммах у обоих пациентов в области интереса визуализируется сеть разнокалиберных артериальных сосудов, с хорошо выраженной гнездностью, особенно заметной в поздней (капиллярной) фазе

ангиографии, при этом хорошо заметны неправильный ход мелких артериальных стволов, отходящих от «родительского» сосуда под прямым и острым углом, их извитость. Кроме того, визуализируются очаги «просветления» в интенсивно «окрашенных» локусах, природа которых, наиболее очевидно, связана с наличием во множестве функционирующих артериоло-венулярных шунтов и особенностями внутриопухолевого строения, что в свою очередь, обуславливает рано появляющуюся на ангиограммах венозную фазу ангиографии. Венозная сеть представлена множеством вен разного диаметра, формирующих собственное опухолевое представительство со сбросом контрастированной крови в магистральные коллекторы.

Результаты и обсуждение: Таким образом, изучена ангиоархитектоника лимфатических узлов, инфильтрированных фолликулярной лимфомой, в первом случае, ФЛ 1-2 цитологического типа, трансформировавшейся в диффузную В- ККЛ, во втором – ФЛ 3А типа, трансформировавшейся в диффузную В- ККЛ) *de novo*. Выявлены следующие особенности сосудистой сети: активное кровоснабжение опухоли разнокалиберными артериальными сосудами, выраженная гнездность расположения сосудов, неправильный ход мелких артериальных стволов, отходящих от «родительского» сосуда под прямым и острым углом, их извитость, множество функционирующих артериоло-венулярных шунтов; множество вен разного диаметра, формирующих собственное опухолевое представительство и сбрасывающих кровь в магистральные коллекторы.

Заключение: Необходимо дальнейшее изучение ангиографического строения лимфом различной локализации и морфологии, что может быть чрезвычайно полезно с точки зрения оценки перспектив и методов использования региональной химиотерапии и химиоэмболизации.

Васильев А.Э., Рогов Д.А., Гительзон Д.Г., Полеводова О.А., Федорова С.Ю., Моисеева Т.Н., Галстян Г.М.

МЕХАНИЧЕСКАЯ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ РЕКАНАЛИЗАЦИЯ ОСТРЫХ СИНУС-ТРОМБОЗОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Химиотерапия больных ЛПЗ сопряжена с риском развития тромбгеморрагических осложнений ЦНС. Смертность при тромбозах вен и синусов ЦНС составляет 8,3%, у 13% больных после успешного лечения сохраняется неврологический дефицит, 5% остаются инвалидами [1]. Тромбозы и кровоизлияния в ЦНС часто вызывает L-аспарагиназа (АСП). Терапия АСП осложнялась тромбозами в 37% случаев [2], а тромбозы синусов ЦНС выявлены у 3% больных, получавших АСП [3].

Цель работы: Выбор тактики лечения больных ЛПЗ, у которых проведение химиотерапии осложнилось развитием синус-тромбозов ЦНС.

Материалы и методы: Использовали компьютерную томографию, прямую селективную церебральную ангиографию, магниторезонансную томографию с внутривенным контраст-

ным усилением (МРТ-ангиографию), оценку неврологического статуса.

Результаты и обсуждение: С 2016 по 2017 г. эндоваскулярная реканализация синусов и вен ЦНС по поводу острого тромбоза проведена у 6 женщин, больных ЛПЗ в возрасте от 26 до 56 лет (медиана 33 года), из них у 3 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и у 3 острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Синус-тромбозы диагностированы на основании клинических проявлений, МРТ-ангиографии. Тромбоз верхнего сагиттального синуса был в 4 случаях, тромбоз левого поперечного синуса – в 1, тромбоз левого поперечного – в 2, сигмовидного синусов – в 1 случае, сочетание тромбоза верхнего сагиттального и поперечного синусов – в 3 случаях. В 1 случае выявлен тромбоз корковых вен в сочетании с ишемическим очагом в ЦНС. Причиной венозных синус-тромбозов у больных ОЛЛ было снижение

активности антитромбина III менее 60% на 3–4-е сутки после введения АСП. У 3 больных ЛХ синус-тромбоз развился в результате овариопротека контрацептивами несмотря на профилактику низкомолекулярными гепаринами. Всем больным выполнена прямая селективная церебральная ангиография с возвратной флебографией головного мозга и прямая селективная церебральная флебография. У 2 больных реканализацию сочетали с локальным тромболитиком актилизой (нагрузочная доза 1,5 мг на 1 см протяженности тромба, далее в течение 2 ч – непрерывная инфузия). У 4 больных применена аспирационная тромбэкстракция. У 3 больных на фоне синус-тромбоза ЦНС были субарахноидальные и паренхиматозные кровоизлияния, в 1 случае выполнена декомпрессивная краниотомия. Геморрагические

осложнения на фоне синус-тромбозов были обусловлены гипофибриногенемией (0,8–1,5 г/л) и тромбоцитопенией (менее $60 \times 10^9/\text{л}$). Во всех случаях проходимость синусов восстановлена, зарегистрирован ламинарный кровоток. Наилучшие результаты получены при использовании механической тромбэкстракции. В послеоперационном периоде отмечена быстрая регрессия неврологической симптоматики. Не было осложнений, обусловленных эндоваскулярной реканализацией.

Заключение: Эндоваскулярная реканализация тромбированных синусов ЦНС в сочетании с локальным тромболитиком является эффективным методом лечения, позволяющим минимизировать риски осложнений и привести к быстрому регрессу неврологических нарушений.

Волкова С.А.

СПЕКТР ТРОМБОФИЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ РИСКА СОСУДИСТОГО ТРОМБОЗА, ВЫЯВЛЕННЫЙ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ

ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Нижний Новгород

Краткое вступление: Эпизод сосудистого тромбоза: прежде всего тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА), привычное невынашивание беременности, – в рамках реализуемой концепции выявления и управления факторами риска сосудистого тромбоза, стали рассматриваться как основание для консультации гематолога с проведением гемостазиологического обследования и формированием рекомендаций о показаниях и/или предполагаемой длительности терапии антикоагулянтами или антиагрегантами.

Цель работы: охарактеризовать спектр выявленных тромбофилий.

Материалы и методы: В базе данных приема гематолога с января 2012 по апрель 2017 г. выявлено 890 больных: 836 женщин в возрасте от 18 до 81 года, медиана возраста 32 года и 54 мужчин от 21 до 75 лет, медиана возраста 45 лет, которым было проведено обследование и консультирование для выявления тромбофилии и/или активных факторов тромбогенного риска. С позиции доказательной медицины в качестве наследственной тромбофилии рассматривали: гомозиготную мутацию V фактора свертывания крови (мутация Лейден) – FV: 1691_G>A (F5), гомозиготную мутацию протромбина – FII: 20210A_G>A (F2), сочетание гетерозиготных мутаций FV и FII, дефицит АТIII, дефицит протеина С и дефицит протеина S; в качестве приобретенной тромбофилии – первичный антифосфолипидный синдром (пАФС) и гипергомоцистеинемия (ГГЦ). С учетом существующего мнения в рамках рутинной практики о высоком тромбогенном потенциале гетерозиготного полиморфизма FV или FII факторов свертывания крови их наличие так же стало предметом анализа. Кроме этого, обращено внимание на возможные сочетания наследственной тромбофилии с пАФС и ГГЦ.

Результаты и обсуждение: Выявлены следующие больные: – мужчина 44 лет, после 1-го ТГВ с ТЭЛА наличие FV AA гомозиготы и пАФС (удлинение АЧТВ, волчаночный антикоагулянт, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1 в нескольких измерениях),

лечение варфарином неопределенной длительности;

– женщина 38 лет, FV AA гомозигота выявлена после четвертых родов с одним мертворождением в 31 нед и послеродового тромбоза большого и малой подкожных вен обеих ног;

– женщина 38 лет, перед ЭКО, FII AA гомозигота, терапия НМГ в профилактической дозе с момента прегравитарной подготовки, преждевременные роды в 24 нед дома, ребенок умер по дороге в больницу;

– 5 женщин, включая мать и дочь, в возрасте от 32 до 75 лет, медиана 42 года, сочетанные гетерозиготы FV и FII, у трех деторождение без патологии, и в последующем у двух ТГВ, ТЭЛА, включая повторные, терапия ривароксабаном неопределенной длительности, у двух синдром потери плода: у 1 в возрасте от 30 до 33 лет 3 выкидыша до 10 нед без приема антикоагулянтов, новых беременностей не было, у 1 – 1 роды в 29 нед до установления диагноза, потом 2 замершие беременности до 10 нед, роды в 40 нед после терапии НМГ в профилактической дозе до 36 нед;

– мужчина 22 лет, после посттравматического тромбоза подколенной вены и 6 мес приема варфарина установлен АТIII 43% с ГГЦ 21,3 мкмоль/л, устраненной ангиовитом;

– мужчина 37 лет, с тремя атеротромбозами с 30 лет, протеин С 54%;

– женщина 27 лет, после ТГВ обеих нижних конечностей на фоне приема орального контрацептива и перелета, 1-й замершей беременностью до 10 нед, дефицит протеина S до 6,8%, в настоящее время 2-я беременность, 30 недель, лечение НМГ в профилактической дозе.

Гетерозиготный полиморфизм FV выявлен у 68 (7,6%) из 890 пациентов, FII у 32 (3,6%), ГГЦ у 92 (10,2%), маркеры пАФС у 42 (4,7%). Во всех случаях предложена лечебно-диагностическая помощь на основании данных доказательной медицины.

Заключение: Эпизод сосудистого тромбоза и привычное невынашивание беременности подлежат гемостазиологическому обследованию и консультации гематолога.

Гаврилина О.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Габеева Н.Г., Королева Д.А., Торопова И.Ю., Лапин В.А., Канин В.В., Кузьмина Л.А., Губкин А.В., Савченко В.Г.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 55 ЛЕТ С ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПО ПРОТОКОЛУ R- EPOCH/R-HMA: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ПИЛОТНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
Областная клиническая больница, г. Ярославль;
Областной клинический центр онкологии, г. Хабаровск;
ЦКБ №2 им. Семашко, Москва

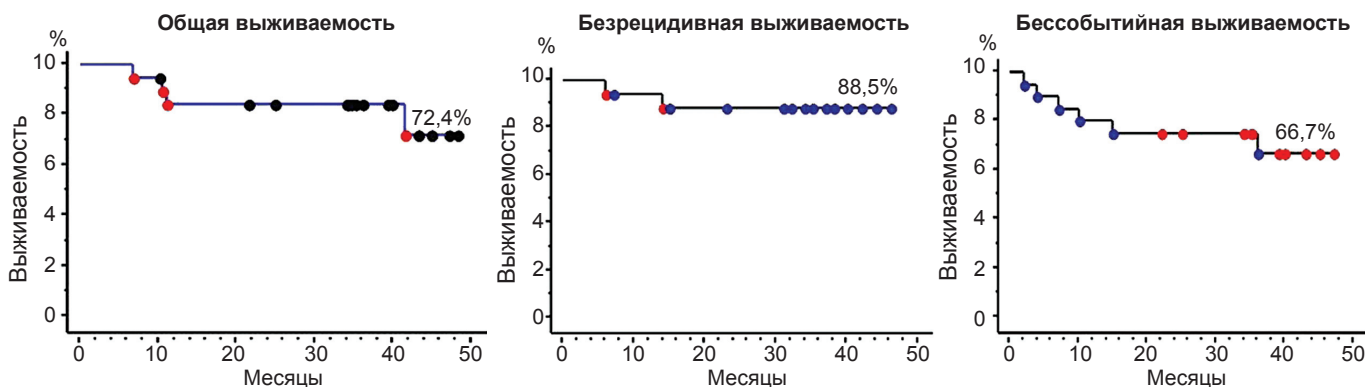
Краткое вступление: Медиана возраста больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) составляет 60 лет. Эффективность стандартной терапии у больных старшей возрастной группы ниже, чем у пациентов моложе 60 лет. При применении стандартной терапии 2-летние результаты терапии больных старшей возрастной группы не превышают 60%, а для больных с факторами неблагоприятного прогноза и высоким риском согласно международному прогностическому индексу (МПИ), 2-летняя общая выживаемость не превышает 40%.

Цель работы: Оценить эффективность и токсичность терапии по протоколу NRCN-NHL-2013 (схема R- EPOCH/R-HMA) у больных диффузной В-ККЛ старше 55 лет с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы: С сентября 2013 по январь 2018 г. в исследование были включены 20 пациентов (8 женщин и 12 мужчин) с впервые установленным диагнозом диффузной В-ККЛ из 4 гематологических центров РФ. Характеристика включенных больных: медиана возраста 64 года (55-76); II-IV стадия заболевания; статус по шкале ECOG 0-3; МПИ III/IV – 10(50%)/10(50%); поражение костного мозга (КМ) 6 (30%), экстранодальное поражение у 14 (70%), а нодальное – у 6 (30%) больных. Всем выполнено 4–6 курсов химиотерапии. У 3 больных диффузной В-ККЛ с вовлечением КМ выполнено кондиционирование в режиме BEAM и ауто-ТСКК.

Результаты и обсуждение: Медиана наблюдения 36 мес (7–48) мес. Летальности на терапии не было. Полная ремиссия достигнута у 18 (90%) больных. У 2(10%) больных наблюдалась прогрессия после 2–4 курса ХТ и смерть больных. Зарегистрировано еще 4 события: 2 рецидива через 5 и 13 мес (при пересмотре фолликулярная лимфома IIIa), 1 смерть через 3 мес после окончания терапии по причинам не связанным с лимфомой (рак щитовидной железы), у 1 (5%) больного через 30 мес после констатации ремиссии лимфомы развитие острого миелобластного лейкоза, смерть больного наступила в результате рефрактерного течения лейкоза на сроке наблюдения 41 мес от начала терапии. При медиане наблюдения 36 мес общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 72,4; 88,5 и 66,7%, соответственно. По данным многофакторного анализа (анализировались факторы: пол, стадия заболевания по Ann-Арбор, МПИ, иммуногистохимический тип, Ki-67 более 80%, ЛДГ выше нормы, экстранодальный или нодальный тип вовлечения) не выявлено ни одного фактора достоверно влияющих на показатели ОВ, БРВ и БСВ.

Заключение: Проспективное многоцентровое пилотное исследование по применению программы R-EPOCH/R-HMA у больных старше 55 лет показало ее высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов ДВККЛ с факторами неблагоприятного прогноза.



Гарифуллин А.Д., Волошин С.В., Кувшинов А.Ю., Шмидт А.В.,
Мартынкевич И.С., Красников Е.Е., Четкин А.В.

ВЫЯВЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ С ПОМОЩЬЮ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ И ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИЕЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА БЕСПРОГРЕССИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА,
Санкт-Петербург;
ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург.

Краткое вступление: Минимальная остаточная болезнь (МОБ) является важнейшим фактором, влияющим на развитие рецидива/прогрессирования заболевания. К методам оценки МОБ традиционно относится проточная цитометрия (ПЦ), которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Однако, очаговость поражения костного мозга и наличие экстрамедуллярных очагов поражения требует использования дополнительных методов для выявления остаточных клональных плазматических клеток (ПлК).

Цель работы: Определить частоту достижения МОБ-негативного (МОБ⁻) статуса с помощью ПЦ и ПЭТ-КТ и оценить ее влияние на беспрогрессиивную выживаемость (БПВ) у больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы: В исследование было включено 55 больных ММ (медиана возраста 56 лет, мужчины/женщины – 1,4:1). Индукционная терапия бортезомиб-содержащими программами (VD, CVD, VMP, PAD) проведена у 37 (67,3%) больных, иммуномодулятор-содержащими (Thal+D, RD, VRD, PomD) у 15 (27,3%), только химиопрепаратами (EDAP) у 3 (5,4%). Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проведена 32 (58,2%) больным. МОБ-статус определяли с помощью ПЦ и/или ПЭТ-КТ после 4–6 циклов индукционной терапии или после ауто-ТГСК, если ее проводили. Для определения первичного фенотипа опухолевых ПлК и оценки МОБ костного мозга проводили иммунофенотипирование на 5-цветном проточном цитометре. Идентификация клональных ПлК осуществляли с помощью панели моноклональных антител к CD38, CD138, CD45, CD19, CD20, CD27, CD56 и CD117. ПЦ-МОБ-статус ответа определяли при количестве клональных ПлК менее 0,01%. ПЭТ-КТ было проведено 22 больным. ПЭТ-КТ-МОБ-ответ констатировали при отсутствии специфического накопления 18-фтордезоксиглюкозы.

Результаты и обсуждение: ПЦ-МОБ-статус был достигнут у 16(29,1%) из 55 больных. МОБ-

негативный статуса в группе «Бортезомиб» отмечен у 17 (35,1%) из 37 больных, в группе «Иммуномодуляторы» – у 2(13,3%) из 2 (Chi-square 2,472; $p > 0,05$). После проведения ауто-ТГСК общая частота МОБ⁻-ответа зафиксирована у 4(36,4%) из 11 больных. Проведение поддерживающей терапии бортезомибом или леналидомидом не позволило добиться ПЦ-МОБ⁻-статуса у больных МОБ-позитивным (МОБ⁺) статусом по данным ПЦ. Медиана БПВ в группе ПЦ-МОБ⁺ составила 21 мес, в группе ПЦ-МОБ⁻ составила 66 мес ($p = 0,0042$). Больные с низким уровнем ПЦ-МОБ в костном мозге имели БПВ выше, чем остальные больные. При отсутствии МОБ медиана БПВ составила 66 мес, при МОБ 0,01–0,1% – 48 мес, при 0,1–1% – 22 мес, при более 1% – 10,5 мес ($p = 0,00004$). Вариант индукционной терапии (бортезомиб или иммуномодулятор-содержащими программами), ауто-ТГСК, поддерживающая терапия не влиял на частоту эрадикации МОБ при использовании ПЭТ-КТ у 22 больных. ПЭТ-КТ-МОБ⁻-статус был достигнут у 8(36,4%) из 32 больных. Медиана БПВ в группе ПЭТ-КТ-МОБ⁺ составила 20 мес, в группе ПЭТ-КТ-МОБ⁻ – 23 мес ($p > 0,05$). Совместное использование ПЦ и ПЭТ-КТ для оценки МОБ было выполнено у 22 больных. Интересно, что медиана БПВ в группе ПЦ-МОБ–ПЭТ-КТ-МОБ⁻ ($n = 5$) не была достигнута, в другой ($n = 17$) группе (ПЦ-МОБ–ПЭТ-КТ-МОБ⁺, ПЦ-МОБ+ПЭТ-КТ-МОБ⁻, ПЦ-МОБ+ПЭТ-КТ-МОБ⁺) составила 23 мес ($p = 0,03$).

Заключение: Наличие МОБ после индукционной терапии является неблагоприятным прогностическим фактором у больных ММ. Определенно, многоцветная проточная цитометрия является наиболее чувствительным подходом для выявления МОБ в костном мозге. Роль ПЭТ-КТ в оценке МОБ в настоящее время до конца не изучена. Однако, комбинированное использование методов для определения МОБ имеет практическое прогностическое значение у больных ММ после индукционной терапии.

Гаськова М.В., Панферова А.В., Ершов Н.М., Солдаткина О.И., Тимофеева Н.М.,
Заказова А.Н., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В., Сметанина Н.С.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ХМПЗ У ДЕТЕЙ

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

Краткое вступление: ХМПЗ – группа заболеваний стволовой кроветворной клетки, крайне редко встречающихся у детей. Определение патогномичных мутаций в генах JAK2 (V617F), MPL, CALR имеет важное диагностическое значение. Однако частота встречаемости этих, а также сопутствующих мутаций при ХМПЗ у детей изучена недостаточно.

Цель работы: Охарактеризовать спектр мутаций при ХМПЗ у детей методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina с использованием набора Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen).

Материалы и методы: Молекулярно-генетический анализ был выполнен для 25 образцов крови и костного мозга детей с Ph-негативными ХМПЗ (12 мальчиков и 13 девочек). Медиана возраста составила 12,5 года (от 5 до 21 года). Истинная полицитемия диагностирована у 8 больных, эссенциальная тромбоцитемия – у 15 больных, идиопатический миелофиброз – у 2 больных. Высокопроизводительное секвенирование проводили на приборе MiSeq (Illumina, США). Для пробоподготовки использовали набор Human Myeloid Neoplasms Panel, № DHS-003Z (Qiagen, Germany), включающего 141 ген. Для обнаружения делеций/инсерций в 9-м экзоне гена CALR был выполнен фрагментный анализ на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение: В 7 случаях обнаружена мутация V617F в гене JAK2 с.1849G > T. В 3 случаях при ЭТ (20%) и 4 при ИП (50%). Мутации в гене CALR экзон 9

найжены у 4 больных с ЭТ (25%). В двух случаях выявлена мутация 1-го типа (p.L367fs*46), в одном случае мутация второго типа (p.K385fs*47), у 1 больного – комплексная мутация p.E383fs*48. Группа ПМФ была представлена двумя пациентами, характерных драйверных мутаций у них не обнаружили. Мутаций в генах эпигенетических регуляторов, характерных для ХМПЗ у взрослых (ASXL1, IDH1/2, DMT3A) не выявлено. Были найдены патогенные мутации в генах репарации ДНК BLM с.1642C > T и NBN с.643C > T, описанные при РМЖ. В то же время были выявлены ранее не описанные мутации с неопределенной клинической значимостью. Среди них мутации в генах, отвечающих за эпигенетическую регуляцию (TET2, EZH2, EP300), повторяющиеся мутации в генах негативных регуляторов JAK-STAT пути (SH2B3) и в генах, отвечающих за репарацию ДНК (MSH2, MSH6). Являются ли эти мутации соматическими или герминальными и какова их роль в развитии ХМПЗ у детей еще предстоит выяснить.

Заключение: В нашем исследовании половина пациентов имели трипл-негативный статус, не имея мутаций в генах JAK2, CALR, MPL, что соответствует данным, полученным другими исследовательскими группами. Мутаций в гене MPL не выявлено, частота встречаемости мутаций в генах JAK2 и CALR составила 28 и 26% соответственно. Спектр мутаций в трипл-негативной группе представлен вариантами, которые биоинформатически охарактеризованы как неопределенного значения, ранее они не описаны и требуют дальнейшего изучения.

Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Заммиева Д.Б.,
Миролюбова Ю.В., Богданов К.В., Писоцкая О.С., Никулина Т.С., Горюнова Е.Н.,
Петров А.В., Вабищевич Р.И., Кулемина О.В., Алексеева Ю.А., Зарицкий А.Ю.

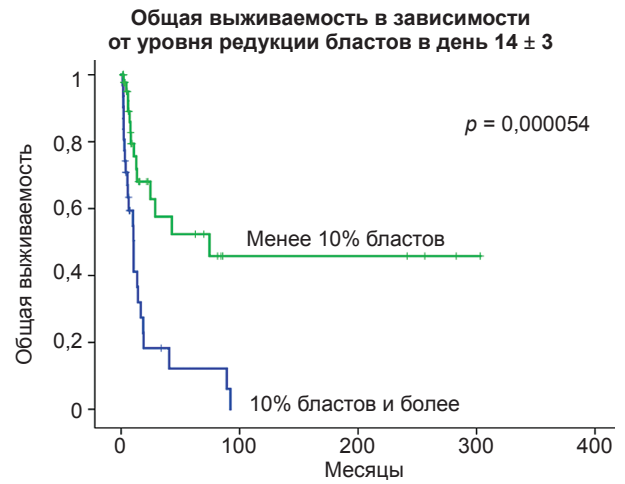
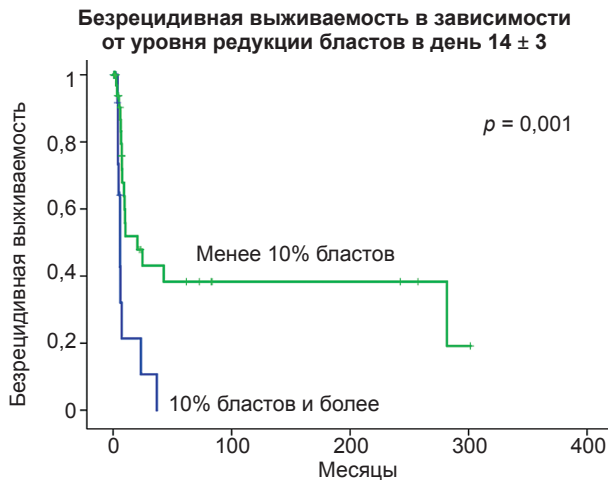
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕДУКЦИИ ОПУХОЛЕВОЙ МАССЫ НА РАННИХ СРОКАХ ИНДУКЦИОННОГО ЭТАПА ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Краткое вступление: Современный уровень терапевтических возможностей позволяет достигать полной ремиссии у больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) с частотой 50–90%. Однако достаточно высокой при этом остается и частота развития рецидивов ОМЛ. Причиной развития рецидива заболевания является сохранение на фоне проводимого лечения персистенции опухолевого клона. Наибольший интерес представляет выявление маркеров прогноза на начальных этапах терапии, с целью определения показаний к интенсификации лечения в оптимальные сроки.

Цель работы: Оценить прогностическую значимость редукции опухолевого объема на раннем постиндукционном этапе терапии больных ОМЛ.

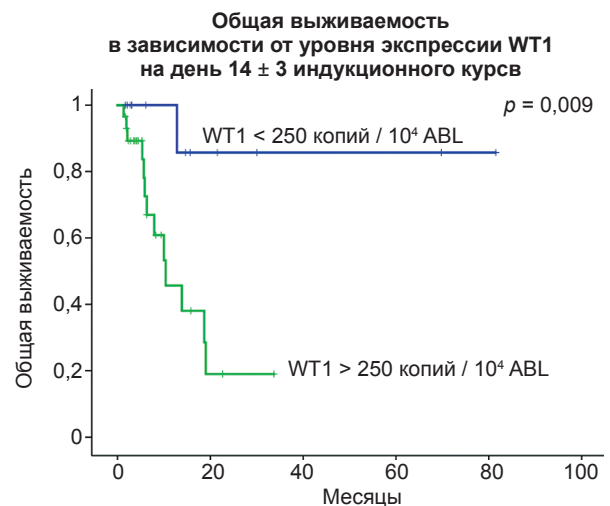
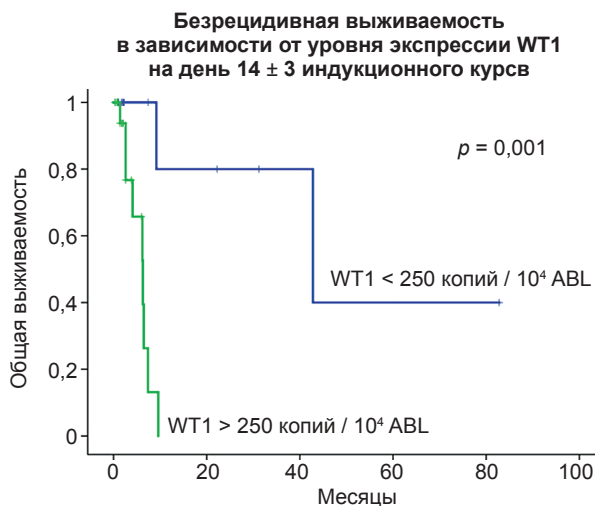
Материалы и методы: Проведен анализ 90 пациентов с впервые выявленным ОМЛ. Средний возраст 42,7 года (16–70 лет). Для оценки редукции опухолевого объема проводили морфологическое и молекулярно-генетическое исследование на день 14 ± 3 стандартного индукционного курса химиотерапии. Пороговым значением был определен уровень 10% бластных клеток. Количественная оценка значений экспрессии WT1 была выполнена в образцах костного мозга полученных до начала курса химиотерапии, в день 14 ± 3 (пороговое значение определено как верхняя граница нормы – 250 копий WT1 /104 копий ABL). Выделение WT1 проводилось согласно стандартному протоколу, разработанному Europe Against Cancer (EAC) с помощью набора реагентов profileQuant по протоколу, на оборудовании Rotor-Gene 6000.



Результаты и обсуждение: При морфологическом исследовании аспирата костного мозга в день 14 ± 3 средний уровень бластов составил 17% (0–96%). Редукция бластоза до уровня менее 10% коррелировала с цитогенетической группой риска (низкая/промежуточная/высокая – 100%/71,2%/36,4% соответственно; $p = 0,03$). Полная ремиссия (ПР) достоверно чаще достигалась при менее 10% бластных клеток на день 14 (82,5% в сравнении с 21,2%; $p = 0,0005$). Медиана БРВ и ОВ также были достоверно выше при значимой редукции бластоза (20,5 мес в сравнении с 5,9 мес и 74,6 мес в сравнении с 10,6 мес соответственно; $p = 0,001$ и $p = 0,000054$). Уровень экспрессии WT1 оценивали у 48 больных. Гиперэкспрессия в дебюте заболевания была выявлена у 44(91,6%) из 48 больных. Сохранение уровня экспрессии WT1 выше 250 копий/ 10^4 ABL на 14-й день оказывало негативное влияние на БРВ (медиана 42,8 мес в сравнении с 6,3 мес; $p = 0,001$) и ОВ (не достижение медианы в сравнении с 10,4 мес; $p = 0,009$). В группе больных показателями бластных клеток менее 10% на 14-й день, у 60% больных сохранялся уровень экспрессии WT > 250/ 10^4 копий

ABL. В этой группе достоверно чаще развивались рецидивы заболевания в течение первого года (88,9 и 16,7%; $p = 0,02$). При мультифакторном анализе уровень редукции бластоза и экспрессии гена WT1 на 14-й день индукционного курса являлись независимыми факторами прогноза длительности БРВ.

Заключение: Оценка редукции опухолевой массы на раннем индукционном этапе у пациентов с впервые выявленным ОМЛ является достоверным фактором прогноза достижения ремиссии, длительности БРВ и ОВ. Использование для определения МОБ уровня экспрессии гена WT1 возможно не только в стандартные сроки (день 28 ± 7), но и на фоне аплазии в день 14 ± 3 индукционного курса и позволяет с большей вероятностью прогнозировать неблагоприятный исход заболевания и определять показания к использованию интенсивных методов лечения, в том числе аллогенной трансплантации костного мозга в первой ремиссии заболевания. Наибольшее значение данные прогностические факторы могут иметь для больных ОМЛ промежуточной группы риска.



Гительзон Д.Г., Дроков М.Ю., Рогов Д.А., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Гительзон Е.А.,
Файбушевич А.Г., Васильев А.Э., Паровичникова Е.Н., Данишян К.И., Савченко В.Г.

СЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ К СТЕРОИДАМ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
ФГАОУ «Российский университет дружбы народов»

Острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) с поражением кишечника является одной из самых тяжелых форм ОРТПХ, которая по данным отделения ТКМ НМИЦ гематологии Минздрава РФ развивается в 40,4% случаев после трансплантации костного мозга (ТКМ). В 60,6% случаев, данная форма оказывается нечувствительной к инициальной внутривенной терапии метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг в сутки. При резистентности к внутривенной гормональной терапии одним из доступных и безопасных методов терапии является селективная внутриартериальная гормональная терапия.

Цель: оценить безопасность и эффективность применения селективной внутриартериальной гормональной терапии у реципиентов аллогенных стволовых клеток с рефрактерной к стероидам кишечной формой ОРТПХ.

Материалы и методы: изучены результаты селективной внутриартериальной гормональной терапии у 4 больных ОРТПХ (3 женщины и 1 мужчина) с поражением кишечника, имеющих резистентность к внутривенной гормональной терапии метил-

преднизолоном. Возраст пациентов составил от 21 до 55 лет (см. таблицу). Всего выполнено 6 эндоваскулярных вмешательств с селективной катетеризацией верхней и нижней мезентериальных артерий. Количество введенного метилпреднизолона составило 75 мг/м² в разведении до 15 мл изоосмолярного раствора со скоростью инфузии 200 мл/ч в каждую из мезентериальных артерий.

Результаты: результаты данного метода терапии представлены в таблице. Непосредственные осложнения отсутствовали.

Выводы: на основании полученных данных можно предположить, что селективная внутриартериальная гормональная терапия метилпреднизолоном в дозе 75 мг/м² в каждую из мезентериальных артерий, является относительно безопасным и эффективным методом лечения рефрактерной ОРТПХ с поражением кишечника. Однако эффективность данного метода требует дальнейшего изучения в качестве 2-й линии терапии на группе пациентов с резистентной к внутривенной гормональной терапии ОРТПХ с поражением кишечника.

Характеристика больных и результаты селективной внутриартериальной гормональной терапии

Пол	Возраст, годы	Срок развития ОРТПХ, день после ТКМ	Степень ОРТПХ	Число линий терапии до	Количество тромбоцитов на момент терапии (×10 ⁹ /л)	Статус ECOG	Количество селективных внутриартериальных гормональных терапий	Ответ	Дальнейшая терапия
Женщина	55	99	3	5	43	3	1	Прогрессия	Руксолитиниб
Мужчина	21	90	2	3	46	3	1	Частичный	Экстракорпоральный фотоферез
Женщина	53	104	2	1	28	2	2	Частичный	–
Женщина	46	98	4	3	191	3	2	Частичный	Экстракорпоральный фотоферез

Головкина Л.Л., Менделеева Л.П., Стремоухова А.Г., Грибанова Е.О., Соловьев М.В.

ПРОБЛЕМЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Для лечения больных множественной миеломой (ММ), рефрактерной к терапии ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами, применяют таргетные моноклональные антитела анти-CD38, поскольку маркер CD38 имеет выраженную экспрессию на злокачественных плазматических клетках. Белок CD38 представлен в незначительном количестве на эритроцитах, имеет шесть дисульфидных связей, определяющих пространственную конфигурацию самого белка и являющихся критическими для его структуры. Под воздействием сульфоредакторов происходит денатурации внеклеточного домена белковой молекулы CD38, который утрачивает способность связывать терапевтические анти-CD38-антитела. Взаимодействие лечебных анти-CD38-антител с эритроцитами приводит к появлению CD38-

специфической агглютинации в прямом и непрямом антиглобулиновом тестах.

Цель работы: отработать и адаптировать методику устранения CD38-специфической агглютинации в антиглобулиновом тесте путем обработки эритроцитов дитиотрептолом.

Материалы и методы: Исследовали сыворотки и эритроциты 9 больных ММ до и в процессе лечения анти-CD38-антителами. У всех больных была подтверждена двойная рефрактерность опухоли к применявшимся ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам, в связи с чем им была начата монотерапия препаратом даратумумаб – анти-CD38 моноклональным антителом – в дозе 16 мг/кг на каждое введение (на фоне выполнения 1–6 курсов терапии, т.е. после 1–15 введенных даратумумаба). Наименьший интервал между первым

введением даратумумаба и выполнением иммунологических исследований составил 15 дней. Применяли стандартные эритроциты 3- и 11-клеточной панелей, эритроциты доноров компонентов крови. Антигенный профиль эритроцитов до и после обработки их дитиотреитолом изучали методом гемагглютинации. Генотипирование антигенов системы KIDD выполняли методом PSR-SSP с праймерами фирмы BAG (Германия).

Результаты и обсуждение: Метод обработки эритроцитов сульфоредукцентом дитиотреитолом (ДТТ) воспроизведен и адаптирован к условиям работы врачей клинической лабораторной диагностики РФ. Отработаны нюансы применения ДТТ. Показана возможность применения ДТТ для устранения CD38-специфической агглютинации в иммунологических тестах у больных ММ, леченных даратумумабом. Контролем эффективности воздействия ДТТ на эритроциты могут служить антигены системы KEL1, KEL2, теряющие дисульфидные связи с антигеном Kx. Антигены системы Резус не чувствительны к ДТТ. Показано, что у всех больных аутоконтроль, прямая проба Кумбса были отрицательными до и после введения анти-CD38

антител, что свидетельствует об утрате белка CD38 эритроцитами больного в процессе лечения таргетным препаратом. Результаты пробы на совместимость между сывороткой больного и донорскими эритроцитами, выполняемые в непрямом антиглобулиновом тесте, результаты скрининга аллоиммунных антиэритроцитарных антител у больных на фоне проведения лечения анти-CD38-антителами можно было оценивать только после обработки планируемых к переливанию эритроцитов и тест-эритроцитов ДТТ. Без обработки ДТТ CD38-специфическую агглютинацию в гелевых картах LISS/Coombs оценивали на 1+ – 2+. Лечение анти-CD38 антителами не мешало проведению расширенного фенотипирования эритроцитов с использованием реактивов на основе полных специфических антител (систем ABO, Резус, KEL1, MNS, Daffy). Результаты генотипирования совпали с результатами фенотипирования, выполняемого реактивами на основе неполных специфических антител (анти-Јка, Јkb).

Заключение: дитиотреитол позволяет устранять CD38-специфическую агглютинацию у больных ММ, леченных анти-CD38-антителами.

Голощапов О.В., Гончаров Е.А., Киселев А.В., Чекалов А.М., Кучер М.А.,
Клементьева Р.В., Потапенко В.Г., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ – С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ПРЕСЕПСИНА, ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ И КОНТРОЛЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Краткое вступление: Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Диагностическое значение маркеров воспаления при сепсисе у иммунокомпрометированных пациентов остаётся спорным.

Цель работы: Провести сравнительный анализ диагностической ценности различных маркеров воспаления presepsin (PSP), procalcitonin (PCT) у больных после ТГСК.

Материалы и методы: В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в проспективное исследование включены 26 больных, медиана возраста 20 лет (1–57 лет), которым была выполнена ТГСК: аллогенная неродственная – 16(61%), аллогенная родственная – 3(12%), гаплоидентичная – 6(23%) и аутологичная – 1(4%). Диагнозы составили: ОЛЛ – 8(29%), ОМЛ – 5(19%), орфанные заболевания – 3(12%), неходжкинская лимфома – 3(12%), миелодиспластический синдром – 2(8%), хронический миелолейкоз – 2(8%), ХМЛ – 1(4%), хроническое миелопролиферативное заболевание – 1(4%), медуллобластома – 1(4%). Основным критерием включения в исследование был показатель С-реактивного белка (С-РР) превышающий норму более чем в 10 раз (норма до 5 мг/л). У всех больных оценивали показатели CRP, пресеписина (PSP), прокальцитонина (PCT), цистатина С (CysC), интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10), интерферона γ (IFN γ), CD163, CD25 в трёх контрольных точках: при поступлении в отделение ОРИТ, через 48 часов, при снижении значений CRP более чем в 3 раза от первоначальных значений, либо при терминальном состоянии пациентов. Статистический анализ включал корреляционный анализ (критерий Спирмена), ROC-анализ непараметрические критерии. Проводился в программе SPSS.

Результаты и обсуждение: Основываясь на общепринятые рекомендации, диагноз сепсиса был установлен у 18(70%) больных. У 8(30%) больных с повышенным уровнем

CRP сепсис не был верифицирован. Значения маркеров воспаления в группе больных с сепсисом и без него составили: С-РР – 165 мг/дл и 99 мг/дл, PCT – 2,94 НГ/дл и 0,3 НГ/дл, PSP – 1085 нг/мл и 1403 нг/мл, IL-6 – 20,49 пг/мл и 5 пг/мл, IL-8 – 267 пг/мл и 110 пг/мл, IL-10 – 1,4 пг/мл и 0,8 пг/мл соответственно. На момент включения в исследование, снижение почечной функции, на основе скорости клубочковой фильтрации (GFR), наблюдали у 20 (77%) больных, из них в группе без доказанного сепсиса почечную недостаточность диагностировали у 7(87,5%) и у 13(72,2%) больных в группе с сепсисом. Анализ данных в группе больных с сепсисом указывает на достоверную корреляцию между маркерами воспаления (PSP, PCT, IL6, IL8, IL10) и уровнем CysC и GFR; $p < 0,01$. В то время, как в группе пациентов без сепсиса достоверная связь выявлена только между PSP и GFR; $p < 0,05$. Значение уровня PSP достоверно указывало на наличие сепсиса (AUC 854; CI 0,674–1; $p < 0,05$) и обладало чувствительностью 55%, специфичностью 100%, только у больных с сохранной функцией почек. Среди исследованных биомаркеров сепсиса, более высокую диагностическую ценность имели: PCT (AUC 844; CI 0,743–0,945; $p < 0,001$) с чувствительностью – 53% и специфичностью – 93%, CRP (AUC 801; CI 0,684–0,918; $p < 0,001$) с чувствительностью – 65% и специфичностью – 89%, IL-6 (AUC 757; CI 0,590–0,923; $p < 0,05$) с чувствительностью – 55% и специфичностью – 95% и IL8 (AUC 738, CI 0,566–0,910; $p < 0,05$) с чувствительностью – 83%, специфичность – 63%.

Заключение: PCT и CRP – являются высокоспецифичными и чувствительными маркерами сепсиса у больных после ТГСК. Значение PSP у больных после ТГСК с подозрением на наличие сепсиса без почечной недостаточности, также может быть высокоспецифичным маркером сепсиса, однако не имеет определяющего значения в случаях с почечной дисфункцией.

Гончарова М.В., Саломашкина В.В., Демидова Е.Ю., Пшеничникова О.С.,
Лучинина Ю.А., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Сурин В.Л.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Порфирии – группа наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом одного из ферментов системы биосинтеза гема. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) является наиболее распространенной формой печеночных порфирий (1:60000 человек) и обусловлена дефицитом оксиметилбиансинтетазы (HMBS). ОПП имеет доминантный тип наследования и проявляется в виде приступов разной степени тяжести, провоцируемых экзо- и эндогенными факторами, активирующими первую стадию цикла, катализируемую ALAS1; пенетрантность мутантного гена HMBS достаточно низка (15–20%).

Цель работы: Данная работа посвящена анализу мутаций в гене HMBS у российских пациентов с ОПП и поиску дополнительных генетических детерминант, определяющих клиническое проявление этого заболевания.

Материалы и методы: В исследование включено 147 неродственных больных с ОПП, а также родственники больных. Диагностика ОПП проводилась по сочетанию клинических и биохимических данных. Поиск мутаций проводили с использованием секвенирования кДНК или всех функционально важных фрагментов гена HMBS по методу Сэнгера, Нулевые аллели глутатионтрансфераз GSTM1 и GSTT1 тестировали при помощи мультиплекных ПЦР-систем, описанных ранее. Полноэкзомное секвенирование для 6 больных ОПП проводили на приборе Illumina HiSeq 4000 (Евроген Лаб). Полученные последовательности картировали на версию генома человека HG19.

Результаты и обсуждение: У 147 больных ОПП выявлено 85 различных мутаций в гене HMBS: 28 миссенс-мутаций, 9 нонсенс-мутаций, 12 микроделетций, 2 микроинсерции, 31 мутация сплайсинга и 3 нарушения, являющиеся одновременно миссенс-мутациями и мутациями сплайсинга. Из 85 найденных мутаций 46 являются новыми для мировой популяции, из них 25 опубликованы нами ранее и вошли в международную базу данных HGMD.

Наиболее распространенной оказалась мутация 53delT (15 пациентов), обнаруженная только в России и имеющая монофилетическое происхождение. Для 3 (2%) больных показано возникновение мутации *de novo*. Из 295 обследованных родственников больных ОПП (100 семей) 114 оказались бессимптомными носителями мутантного гена PBGD. Ранее на ограниченных выборках больных и возрастных бессимптомных носителей была установлена предположительная ассоциация клинического проявления ОПП с сочетанием нулевых аллелей генов глутатионтрансфераз GSTM1 и GSTT1 (Лучинина и др., 2016). Аналогичный анализ на расширенных выборках показал, что частота встречаемости такого сочетания аллелей у больных ОПП несколько ниже, чем по более ранним оценкам, однако у бессимптомных носителей подобного генотипа не обнаружено. Первичный анализ данных NGS показал наличие у каждого из 6 исследованных больных ОПП порядка 37000 различных вариаций, из которых около 200 могут быть охарактеризованы как мутации, и около 2000 как редкие полиморфные аллели. На основе функционального анализа нами отобрана группа генов для дальнейшей работы, в которую вошли: ген митохондриальной протеазы LONP1, участвующей в деградации ALAS1 (редкие вариации у 4 из 6 пациентов), ген белка ко-активатора рецепторов гормонов NCOA3 (у 4 из 6) и гены печеночных цитохромов CYP2C9 (у 5 из 6) и CYP2C19 (у 3 из 6).

Заключение: Проведено масштабное молекулярно-генетическое исследование, в ходе которого у 147 неродственных больных ОПП выявлено 85 различных мутаций в гене HMBS. Из 295 обследованных родственников больных из 100 семей 114 оказались бессимптомными носителями мутантного гена. С использованием полноэкзомного секвенирования отобрана группа генов, вариации в которых могут ассоциироваться с клиническим проявлением заболевания.

Данная работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-01605.

Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Мисюрин В.А.,
Мисюрин А.В., Мкртчян А.С., Савченко В.Г.

АНАПЛАСТИЧЕСКИЕ КРУПНОКЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ВЗРОСЛЫХ: ВЛИЯНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ (собственный опыт одного института)

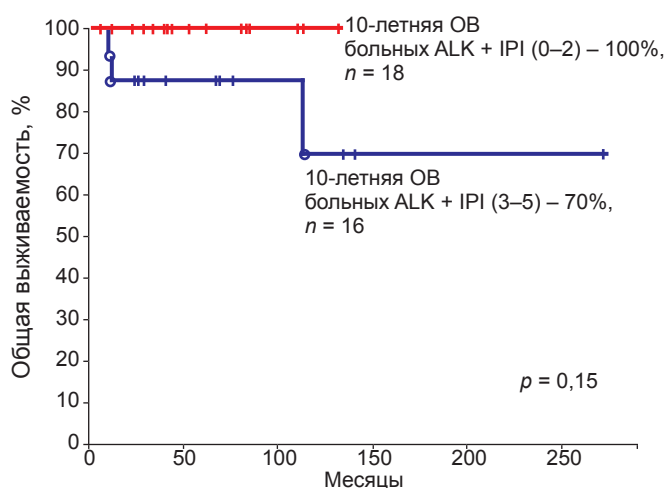
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Анапластические крупноклеточные лимфомы взрослых – группа редко встречающихся заболеваний, характеризующихся агрессивным клиническим течением, генерализацией процесса, высокой частотой экстра nodальных поражений, характерными морфоиммунофенотипическими особенностями (диффузная инфильтрация специфическими анапластическими клетками, как правило, гигантских размеров, высокой экспрессией активационного антигена CD30). Прогноз значительно варьирует в зависимости от генетического профиля заболевания: наличие перестроек гена ALK, DUSP22, TP-63. В случае обнаружения перестроек гена ALK, DUSP22 прогноз благоприятный (общая выживаемость (ОВ) составляет 70–90%), промежуточное положение занимает triple-negative вариант (ОВ 40–50%), крайне неблагоприятный прогноз при обнаружении перестроек гена TP63 (ОВ 8–17%).

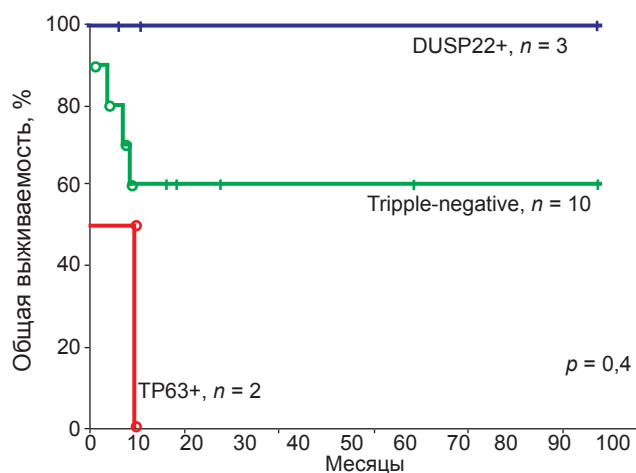
Цель работы: цитогенетическая характеристика и результаты высокодозной химиотерапии у больных анапластической крупноклеточной лимфомой.

Материалы и методы: В исследование включен 91 больной, наблюдавший в одном центре с 2000 по 2017 гг. У большинства больных диагностированы развернутые стадии заболевания: III–IV стадии у 72 (79%) больных, в том числе, при АККЛ ALK+ – 71%, АККЛ ALK – 90%), и преимущественно относились к промежуточно-высокой и высокой группе риска по МПИ (60% больных).

Результаты и обсуждение: Перестройки гена ALK и, соответственно, гиперэкспрессия протеина ALK, выявлена у 52 (57%) больных, медиана возраста 33 года), у 39 (43%), медиана возраста 51 год, отсутствовали цитогенетические нарушения, связанные с геном ALK. При FISH исследовании группы АККЛ ALK-негативных пациентов: в 20% случаев выявлены перестройки гена DUSP22, 13% – TP63, 67% – вариант triple-negative. Большинство больных общей группы получили высокодозную химиотерапию – 42 больных АКЛЛ ALK+, 27 больных АККЛ ALK-, в остальных случаях – курсы СНОР/СНОЕР. ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) в зависимости от молекулярно-генетического профиля составила: при наличии перестроек гена



ALK – 83 и 79% соответственно, при наличии перестроек гена DUSP22 100 и 100%, при наличии перестроек гена TP63 8 и 10%, при варианте triple-negative – 60 и 39%. В группе АККЛ ALK+ при анализе неудач (рецидивы/прогрессии) значимым фактором являлось обнаружение минимальной резидуальной болезни в образцах костного мозга и периферической крови после 2 курсов ХТ (методом real-time PCR определены различные химерные продукты транслокаций с участием гена ALK, в том числе NPM-ALK, ATIC-ALK, TPM3-ALK).



Заключение: Таким образом, результаты высокодозной химиотерапии при анапластической крупноклеточной лимфоме взрослых, а именно общая и бессобытийная выживаемость, имеют статистически значимые различия в зависимости от цитогенетического профиля заболевания. Крайне неблагоприятными являются наличие перестроек гена TP63 при АККЛ ALK-, и выявление минимальной резидуальной болезни при АККЛ ALK+, что позволяет оптимизировать режимы химиотерапии на этапе терапии индукции ремиссии.

Горенкова Л.Г., Пенская Е.А., Ковригина А.М., Рыжикова Н.В., Моисеева Т.Н., Кравченко С.К.

ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ: ВЗГЛЯД ГЕМАТОЛОГА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Грибовидный микоз (ГМ) является первичной эпидермотропной опухолью, наиболее распространенной среди всех кожных лимфом. Обычно сопровождается длительно существующими отдельными кожными высыпаниями в местах, не подверженных воздействию солнечных лучей. Более 75% случаев ГМ наблюдается у больных старше 50 лет, средний возраст, в котором появляются первые симптомы заболевания, составляет 55–60 лет. В настоящее время описаны около 14 вариантов клинического течения заболевания. Как правило, верификация диагноза происходит при распространенных формах заболевания, что существенно влияет на результаты терапии. Прогноз и выбор тактики лечения напрямую зависит от стадии заболевания: медиана общей выживаемости на ранних стадиях (IB-IIA) составляет 12,9 года, в то время как при IV стадии заболевания не более 1,5 года.

Цель работы: Охарактеризовать больных ГМ/СС – срок верификации диагноза у гематолога, стадии заболевания, варианты терапии.

Материалы и методы: В исследование включены 198 больных ГМ/СС, наблюдавшиеся в ФГБУ НМИЦ гематологии с 2008 по 2017 гг.

Результаты и обсуждение: Общая группа из 297 больных кожными лимфомами, которые проходили консультативно-диагностическое или стационарное лечение в ФГБУ НМИЦ гематологии, из них у 198 (67%) больных подтвержден диагноз ГМ/СС. Средний срок от появления первых симптомов до верификации диагноза составил 6,5 года, максимальный срок – 40 лет. Причинами поздней диагностики является: отсутствие классической клинической картины, первая эритематозная стадия может длиться в течение нескольких лет, наличие в биоптате кожи скудного инфильтрата с большим количеством реактивных клеток, недостаточная чувствительность методик определения

T-клеточной клональности на начальной стадии (не более 50%). На момент обращения у 88 (45%) пациентов диагностированы ранние стадии заболевания, в остальных случаях поздние: IB – 27, III – 28, IVA\IVB – 55 больных (в том числе 21 больной СС). В терапии поздних стадий различные виды фототерапии, препараты IFN α в монорежиме, чаще всего были неэффективны: общий ответ достигнут в 41% (из них 12% ПР). Усиление противоопухолевого ответа достигалось при комбинированном подходе (сочетание фототерапии и биологической терапии, иммунотерапии и малых доз метотрексата, ретиноидов): 61% ОО, из них 70% ПР, длительность ответа составила от 7 до 56 мес. Важно отметить, что у всех больных, которым была проведена системная химиотерапия, произошли «неудачи» – смерть от инфекционных осложнений, прогрессирование процесса с дальнейшей резистентностью к иммуномодулирующей терапии, и таким образом медиана общей выживаемости пациентов, получивших ХТ без показаний, составила 9 мес. Медиана общей выживаемости больных поздними стадиями без трансформации в крупноклеточную лимфому, получивших различные виды комбинированной терапии, составила 32 мес.

Заключение: Таким образом, большинство (55%) больных на момент обращения имели поздние стадии заболевания, как правило, вследствие длительного срока окончательной верификации диагноза от появления первых признаков заболевания. В лечении поздних стадий наиболее оптимальным выбором терапии является комбинированный подход. Одним из дополнительных неблагоприятных прогностических факторов являлось длительное применение системных глюкокортикостероидных гормонов в анамнезе. Пациентам с ГМ проведение системной ХТ показано только при трансформации в крупноклеточную лимфому. Выполнение ПХТ без показаний снижает медиану общей выживаемости в 3 раза (9 мес против 32 мес соответственно).

Грачёв А.Е., Рыжко В.В., Мамонов В.Е., Костина И.Э., Накастоев И.М., Грибанова Е.О.

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЗВОНКОВ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Множественная миелома (ММ) является самой частой онкогематологической патологией протекающей с вовлечением костной ткани и ее разрушением. При поражении позвоночника основными проблемами являются патологические переломы позвонков, компрессия спинного мозга, значительная деформация позвоночника и связанные с этим выраженный болевой синдром, ограничение подвижности, увеличение тяжести и частоты инфекционных осложнений, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, увеличению риска смерти и уменьшению выживаемости.

Цель работы: Проанализировать распространенность различных вариантов поражения позвоночника у больных ММ в дебюте заболевания, риск развития осложнений и подходы к лечению поврежденных позвонков при ММ.

Материалы и методы: Проанализировали поражение позвоночника у 56 больных ММ в дебюте заболевания при помощи КТ и МРТ-исследований.

Результаты и обсуждение: Для адекватного анализа поражений позвоночника при ММ мы выделили несколько вариантов: А – диффузный остеопороз с равномерным снижением высоты тела позвонка; В – очаг остеолита в теле позвонка без нарушения целостности кортикального слоя; С – очаг остеолита с нарушением кортикального слоя; D – клиновидная деформация позвонка; E – деструкция позвонка с выходом мягкотканного компонента в спинномозговой канал; F – полное разрушение позвонка с распространением мягкотканного компонента в спинномозговой канал, паравертебральные ткани и в соседние позвонки; G – патологический перелом со стенозом спинномозгового канала костным фрагментом. У подавляющего большинства больных было сочетание этих вариантов. У 96% больных был диффузный остеопороз с равномерным снижением высоты тел позвонков (вариант А). У 76 % больных в дополнение остеопорозу бы-

ло очаговое поражение позвонков без нарушения целостности коркового слоя (вариант В). У 27% больных отмечали вариант С поражения позвонков. Почти у трети больных были компрессионные переломы позвонков (вариант D). 16(28%) больных были отнесены к группе высокого риска компрессии спинного мозга. В эту группу вошли больные с вариантами поражения: E – 5%, F 18% и 5% с вариантом G – наиболее опасным повреждением, которое может потребовать экстренного хирургического вмешательства в случае грубого неврологического дефицита. Для пациентов из группы высокого риска (варианты E, F и G) важна локализация поражения. Шейный отдел позвоночника был вовлечен в процесс у 3 (19%) больных, а грудной и поясничный отделы у 8 (50%) и 5 (31%) больных соответственно. Компрессия спинного мозга развилась у 9 больных из группы высокого риска, что составило 56 и 16% от общего числа больных. Химиотерапия проводилась всем 56 больным, бисфосфонаты использовали у 35 больных, лучевую терапию применили у 6 больных, хирургическую декомпрессию у 2 больных, транспедикулярную стабилизацию у 3 больных, вертебропластику у 3 больных.

Заключение: Лечение позвоночника у больных ММ направлено на купирование болевого синдрома, контроль неврологических осложнений, профилактику нестабильности позвоночного столба, предупреждение разрушения позвонков опухолевым процессом. Важно выбрать правильную тактику лечения в зависимости от клинической картины и варианта поражения. До настоящего времени не разработаны алгоритмы терапии при различных вариантах повреждения позвоночника. Открытым остается вопрос о роли ортопедических и нейрохирургических вмешательств – например, ламинэктомии при вариантах E и F, вертебропластики и транспедикулярной фиксации – в профилактике неврологических нарушений и поддержании стабильности позвоночного столба при ММ.

Гребенюк Л.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А., Абрамова Т.В., Шишигина Л.А., Клейна И. В., Кузнецова С.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕКЦИИ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ 3Q26 У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Аномалии в регионе 3q26 характерны для миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В соответствии с классификацией ВОЗ (2016) выделяется ОМЛ с $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$ с вовлечением локусов генов *EV11*, *GATA2*, *MDS1*. Отдельный вариант МДС не выделяется, выявление нарушений в регионе 3q26 при стойкой цитопении подтверждает диагноз МДС. При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) обнаруживаются различные хромосомные нарушения с вовлечением региона 3q26 как с перестройкой в локусе гена *EV11*, так и без нее.

Цель работы: Охарактеризовать особенности хромосомных нарушений с вовлечением региона 3q26 с помощью молекулярно-цитогенетических методов исследования – флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), многоцветная флюоресцентная гибридизация *in situ* (mFISH), многоцветная идентификация хромосом высокого разрешения (mBand).

Материалы и методы: С января 2011 по декабрь 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в результате СЦИ

клеток костного мозга нарушения в регионе 3q26 выявлены у 9 больных МДС и 15 ОМЛ (13 мужчин и 11 женщин, средний возраст 44 года). Всем 24 больным выполнена FISH с ДНК-зондами к регионам *EV11/3q26* и *RPN/MECOM*. mFISH выполнена в трех случаях, mBand в двух случаях.

Результаты и обсуждение: При СЦИ $inv(3)(q21q26)$ обнаружена у 7 больных, из них у 3 в сочетании с моносомией 7. Методом FISH у 6 больных ОМЛ выявлена типичная перестройка в локусе гена *EV11*, у 1 больного $inv(3)(q21q26)$ сопровождалась делецией центральной части локуса гена *RPN1/3q21*. В результате СЦИ $t(3;3)(q21;q26)$ выявлена у 4 больных, из них у (2 МДС и 1 ОМЛ) в сочетании с моносомией 7. У 1 больного ОМЛ в комплексном кариотипе сопровождалась делециями 5q31, 7q31, 17p13/TP53. При FISH у всех этих больных выявлена перестройка локуса гена *EV11*. В одном случае МДС $t(3;3)(q21;q26)$ сочеталась с делецией фрагмента 5' *EV11*. У 1 больного ОМЛ молекулярно-цитогенетическими методами выявлена не описанная ранее в литературе $t(3;3)(p24;q26)$ с вовлечением локуса гена *EV11*

в сочетании с t(6;20)(p24;p13). В результате СЦИ транслокация t(3;21)(q26;q22) обнаружена у 4 больных. Методом FISH перестройка локуса гена EVI1 выявлена только у 3 из них. У 1 больной МДС в кариотипе обнаружен der(3). В результате выполнения FISH, mFISH и mBand выявлена характерная для ОМЛ t(2;3)(p21;q26). У 1 больной ОМЛ при СЦИ обнаружено единственное хромосомное нарушение t(2;3)(q24;q26). Методом FISH установлено, что локус гена EVI1 в транслокацию не вовлечен. В кариотипе 4 больных ОМЛ выявлена t(3;5)(q?25-26;q34), без

перестройки локуса гена EVI1. Это крайне редкое, но типичное для ОМЛ хромосомное нарушение, сопровождается образованием химерного гена NPM1-MLF1. В литературе описаны два случая t(3;5)(q26;q34) с вовлечением локуса гена EVI1.

Заключение: В связи с низкой разрешающей способностью СЦИ перестройки 3q26/EVI1 необходимо подтверждать FISH-исследованием. Выявленные нетипичные перестройки EVI1, а также отсутствие перестроек требует дополнительных молекулярно-цитогенетических исследований.

Губина М.В., Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Николаева Е.С., Петрова И.А., Осипова А.А., Морозова Е.В., Рудницкая Ю.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ ПЯТИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ГРУПП НА РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛО-ТГСК У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова,
197022, Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: Цитогенетические нарушения являются одним из важных факторов прогноза у больных миелодиспластическим синдромом (МДС). В то же время их влияние на исходы лечения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) с использованием 5-групповой цитогенетической стратификации изучено недостаточно.

Цель работы: Оценить влияние хромосомных нарушений на результаты алло-ТГСК в смешанной когорте больных МДС в зависимости от 5-групповой цитогенетической классификации.

Материалы и методы: В исследование включено 55 больных с различными цитогенетическими вариантами МДС, которым алло-ТГСК была проведена в нашем Университете в период с 2009 по 2017 гг. Возраст больных варьировал от 1 года до 67 лет (медиана возраста 35 лет). Среди них было 13 (24%) детей и 42 (76%) взрослых как с первичным, так и со вторичным МДС (46 и 9 больных соответственно). Трансформация в ОМЛ после ТГСК имела у 5 (9%) больных. Алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного и полностью совместимого родственного доноров была проведена у 39 (71%) и 12 (22%) больных соответственно. Кроме того, у 4 (7%) больных была выполнена ТГСК от гаплоидентичного (гапло-ТГСК) родственного донора. В качестве источника ГСК использовали костный мозг и периферические стволовые клетки крови у 32 (58%) больных и 23 (42%) соответственно.

Результаты и обсуждение: Численные хромосомные аномалии были обнаружены у 14 (35%) больных, структурные у 15 (37%). Сочетание численных и структурных хромосомных нарушений наблюдалось у 11 (28%) больных, а нормальный кариотип был представлен у 15 (27%). По характеру выявленных цитогенетических нарушений по системе оценок IPSS-R все больные были распределены на 5 прогностических групп.

В группы очень хорошего и хорошего прогноза вошли 1 (2%) и 20 (36%) больных соответственно. Группа промежуточного прогноза состояла из 9 (16%) больных, в то время как группы плохого и очень плохого прогноза были представлены 21 (38%) и 4 (7%) больными соответственно. Комплексный кариотип (с тремя и более аномалиями хромосом на метафазу) был представлен у 4 (7%) больных. Один аномальный цитогенетический клон был выявлен у 31 (77%) больных, а два и более аномальных клона у 9 (23%). Однофакторный анализ показал, что трехлетняя общая выживаемость (ОВ) в группах очень хорошего, хорошего и промежуточного, плохого, очень плохого цитогенетического прогноза составила 100, 58, 39 и 0% соответственно ($p = 0,0176$). Больные без комплексных хромосомных аномалий в кариотипе имели ОВ достоверно выше, чем больные со сложным кариотипом (58% против 0%; $p = 0,001$). Трехлетняя ОВ у 34 (64%) больных, получивших в ходе ТКМ трансплантат с клеточностью CD34⁺ более 3×10^6 /кг, была достоверно выше, чем ОВ у 19 (36%) больных с клеточностью трансплантата менее 3×10^6 /кг (64% против 31%; $p = 0,04$). Миелоаблативный режим кондиционирования применяли у 7 (18%) больных, в то время как немиелоаблативный режим кондиционирования имел место у 32 (82%) больных и показатели трехлетней ОВ при этом составили 34 и 66% соответственно ($p = 0,009$). Следует отметить, что результаты проведенной алло-ТГСК не зависели от клинического варианта МДС, пола и возраста пациентов и доноров, типа донора, источника трансплантата, а также от промежутка времени между постановкой диагноза и выполнением ТГСК.

Заключение: На примере 3-летней ОВ показана большая прогностическая значимость 5 групповой классификации МДС и необходимость дальнейшей работы в этом направлении.

Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук А.М.

ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

Самарский государственный медицинский университет

Краткое вступление: Назначение полихимиотерапии у пациентов с язвенной болезнью желудка способствует обострению заболевания. Язвенный дефект, возникшей на фоне химиотерапии сопровождается увеличением сроков рубцевания. При этом клинические особенности язвенной болезни и механизмы ulcerации на фоне применения цитостатической терапии остаются недостаточно изученными.

Цель работы: Определить клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности язвенной болезни желудка (ЯБЖ) у лиц, получающих полихимиотерапию (ПХТ).

Материалы и методы: Обследовано 90 больных пожилого возраста (60–74 года), разделенных на 3 равные группы. 1-ю группу сравнения составили пациенты с хроническим атрофическим *H. pylori*, ассоциированным гастритом. Во 2-ю группу сравнения включили пациентов с ЯБЖ. 3-ю группу составили 30 пациентов с ЯБЖ, страдающих гемобластозами, в периоде полной клинико-гематологической ремиссии и получающие поддерживающую полихимиотерапию (ЯБЖпхт). Проводилось эндоскопическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии молекул PCNA, Bcl-2, нейрокинина А, субстанции Р и фактора Nf-Kb.

Результаты и обсуждение: У пациентов с ЯБЖпхт определяется более выраженный диспепсический синдром, что объясняется способностью ПХТ оказывать эметогенный эффект. У пациентов с ЯБЖпхт верифицируется более глубокая стадия ($p < 0,05$) и более низкая степень ($p < 0,05$) хронического гастрита (ХГ) на фоне меньшей степени обсемененности ($p < 0,05$) слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Это свидетельствует о том, что в основе прогрессирования ХГ у пациентов с ЯБЖпхт лежит не только воспалительный процесс, связанный с действием *H. pylori*, но и цитостатический эффект ПХТ, нарушающий процессы клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ). Обнаружением более низких значений

($p < 0,05$) пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ, связанного с экспрессией молекулы PCNA, более высоких ($p < 0,05$) показателей экспрессии Bcl-2 и NF-kB у больных с ЯБЖпхт свидетельствует о высокой степени дисрегенераторных изменений СОЖ. При этом определение относительно низких показателей экспрессии тахикининов ($p < 0,05$) при ЯБЖпхт объясняет меньшую степень выраженности воспалительной реакции у пациентов с ЯБЖпхт. Большая степень нарушений экспрессии исследуемой группы регуляторных молекул у пациентов с ЯБЖпхт сопровождается частым ($p < 0,05$) обнаружением далеко зашедших стадий ХГ, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия СОЖ, частым ($p < 0,05$) возникновением труднорубцующихся язв. Выявленные нарушения процессов клеточного обновления способны затруднить восстановление СОЖ даже после достижения элиминации *H. pylori*. Так, у всех пациентов с ЯБЖпхт после заживления язвенных дефектов и достижения элиминации *H. pylori* анализируемые иммуногистохимические показатели остаются в значительной степени измененными. При этом экспрессия тахикининов (субстанция Р, нейрокинин А) может поддерживать существование, описанного в литературе, так называемого, «эксхеликобактерного» гастрита, способного к длительной персистенции, а нарушенная экспрессия Bcl-2, PCNA, NF-kB – прогрессирование ХГ, даже в отсутствии *H. pylori*-инфекции.

Заключение: ЯБЖпхт отличается более выраженным диспепсическим синдромом, глубокими стадиями ХГ, невысокой степенью активности ХГ. Течение ЯБЖпхт характеризуется высоким уровнем дисрегенераторных изменений в виде атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии слизистой оболочки желудка, что связано с изменениями процессов клеточного гомеостаза эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, регулирующихся молекулами PCNA, Bcl-2, NF-kB, а также субстанцией Р и нейрокинином А.

Давыдова Ю.О., Смирнова С.Ю., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Капранов Н.М., Сидорова Ю.В., Гаврилина О.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.

МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ (МОБ) МЕТОДАМИ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ И ПОЛИМЕРНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ВОШЕДШИХ В КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРОТОКОЛУ «ALL-2016»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Многочисленными исследованиями показано, что отсутствие МОБ является независимым и мощным фактором прогноза эффективности терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Основными методами детекции МОБ являются МПЦ и ПЦР с подбором пациент-специфичных праймеров к клональным реаранжировкам генов Ig/TCR. Оба метода в рамках одного протокола используются редко, а данных по сопоставлению их результатов в России нет. В литературе описана взаимодополняющая роль двух методов определения МОБ при стратификации пациентов в клинических исследованиях, общая конкурентность методов составляет около 80–90%.

Цель работы: Сравнить результаты детекции МОБ методом МПЦ и ПЦР у больных ОЛЛ, вошедших в клиническое исследование по протоколу «ALL-2016».

Материалы и методы: С января по ноябрь 2017 г. в ФГБУ НМИЦ гематологии в рамках протокола «ALL-2016» проходили лечение 13 больных ОЛЛ: В-ОЛЛ ($n = 7$); Т-ОЛЛ ($n = 6$). Пунктат костного мозга (КМ), исследовали на 36, 70, 105, 133 и 190-й дни протокола. Исследование МОБ проводили с помощью 6-цветной проточной цитометрии с минимальной чувствительностью 0,01% и методом ПЦР с подбором пациент-специфичных праймеров к клонально перестроенным генам Ig/TCR также с минимальной чувствительностью 0,01%.

Результаты и обсуждение: Метод МПЦ для детекции МОБ было возможно применять у 100% пациентов, в то время как у 3 (23%) пациентов не удалось подобрать специфичный праймер, и мониторинг МОБ методом ПЦР провести не удалось. Всего было проведено 22 параллельных исследования МПЦ и

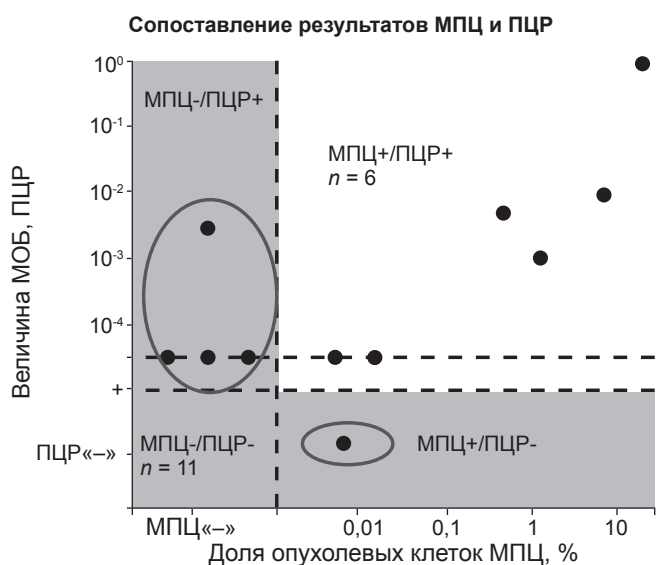


Рис. 1.

ПЦР. Соответствие результатов отмечено в 17 (77,3%) исследованиях: 11 ПЦР-/МППЦ- и 6 ПЦР+/МППЦ+. Дискордантность результатов отмечена в 5 (22,7%) случаях: 1 ПЦР-/МППЦ+ и 4 ПЦР+/МППЦ- (рис. 1). Наибольшая конкордантность результатов МППЦ и ПЦР наблюдалась на 36-й день терапии, что обусловлено высоким количеством сохраняющейся опухолевой массы на ранних этапах терапии. На 70-й день МОБ методом ПЦР оценивали у 7 больных, методом МППЦ у 13 больных. Конкордантность результатов отмечена у 5 больных (2 ПЦР+/МППЦ и 3 ПЦР-/МППЦ-); дискордантность у 2 больных (ПЦР+/МППЦ-), однако положительный результат ПЦР был получен без подсчета (т.е. ниже подсчетной чувствительности), что указывает на низкую опухолевую нагрузку в образце. На 105, 133 и 190-й

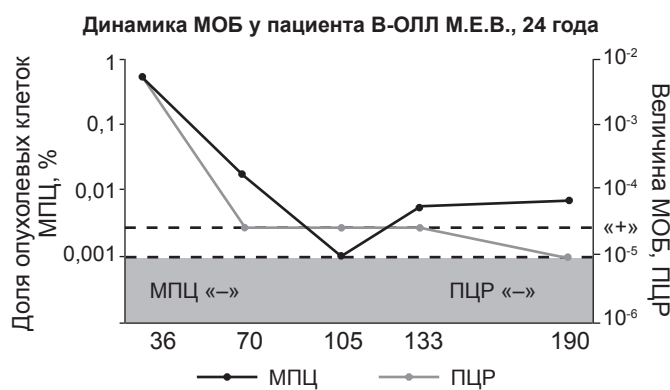


Рис. 2.

дни проведено 11 параллельных исследований МОБ методами ПЦР и МППЦ, 8 из них ПЦР-/МППЦ-, а 1 ПЦР+/МППЦ+. Расхождения были только у 1 пациента: на день 105 МППЦ-/ПЦР+ (без подсчета), на день 133 МППЦ+/ПЦР+ (без подсчета), а на 190 день МППЦ+/ПЦР- (при этом МОБ методом МППЦ составляла 0,006%) (рис. 2). Вероятно, эти два расхождения были связаны с эффектом разведения КМ периферической кровью, так как МОБ детектировалась на границе чувствительности методов.

Заключение: Согласно нашему исследованию, сопоставимость результатов детекции МОБ методами МППЦ и ПЦР составила 77,3% (11 ПЦР-/МППЦ- и 6 ПЦР+/МППЦ+ из 22 параллельных исследований). В 4 исследованиях МОБ была выявлена только методом ПЦР, что может быть связано с более высокой чувствительностью метода ПЦР по сравнению с МППЦ или сохранением ДНК в апоптотических клетках, исключаемых из анализа методом МППЦ. Расхождения результатов МППЦ и ПЦР с низким значением МОБ вероятнее всего были связаны с качеством образца КМ, используемого для анализа, в частности, с разведением КМ периферической кровью.

Данилина Т.П., Ковригина А.М., Немченко И.С., Цыба Н.Н., Туркина А.Г.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИОПТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: К клональным заболеваниям, протекающим с эозинофилией, относят ОМЛ с inv(16), хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ), неуточненный (NOS), BCR-ABL+ХМЛ, а также новую нозологическую группу, выделенную в классификации ВОЗ (2008): «миелоидные/лимфоидные неоплазии с эозинофилией и реаранжировкой PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2, и их вариантами, связанными с конститутивной тирозинкиназной активацией».

Цель работы: Морфологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга (КМ) и сопоставление результатов с молекулярно-генетическими и клиническими данными для уточнения характера гиперэозинофилий (ГЭ) ($>1,5 \times 10^9/\text{л}$ в двух измерениях с интервалом в 1 месяц).

Материалы и методы: На основании лабораторных данных была сформирована группа из 32 больных ГЭ, проходивших обследование в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ в 2008–2016 гг, медиана возраста 39,5 года (16–68 лет), м:ж 2,2:1. Оценка морфологии и фиброза стромы при окраске по Гомори трепанобиоптатов КМ проводилась «слепым» методом без учета клинических и молекулярных данных, согласно разработанному морфологическому кодификатору.

Результаты и обсуждение: Было выделено две морфологические группы (МГ): «МППЦ с эозинофилией» («МППЦ с Э») – 19 больных и «реактивные изменения» – 13 больных («РИ»). Далее в МГ «МППЦ с Э» на основании морфологических признаков выделено 2 морфологических варианта (МВ): «МППЦ с эозинофилией» («МППЦ с Э») – 15 больных и «ХЭЛ» – 4 больных. МВ «ХЭЛ» характеризовался гиперплазией КМ за счет расширения гранулоцитарного ростка, представленного эозинофильными гранулоцитами с признаками атипичной сегментации ядер, дефицита/«блока» созревания. Элементы мегакариоцитарного и эритроидного ростка были редуцированы, с явлениями дисплазии. Отмечались стромальные изменения: фиброз MF 2-3, остеосклероз. МВ «МППЦ с Э» характеризовался гиперклеточным КМ за счет расширения гранулоцитарного ростка, представленного эозинофильными гранулоцитами с признаками омоложения/дефицита созревания, с атипичной сегментацией. В большинстве случаев эритроидный росток был сужен, без признаков омоложения/дисплазии. Мегакариоциты определялись в сниженном/нормальном количестве, с дисплазией или обычной морфологией, в 2 (13,3%) из 15 выявлено сочетание атипичии и дисплазии. Степень фиброза стромы была различна. Определялись стро-

мальные изменения. Остеосклероз отсутствовал в большинстве случаев. При сопоставлении с молекулярно-генетическими данными реаранжировка PDGFRA выявлена при МВ «МПЗ с Э» – у 12(80%) из 15 и при МВ «ХЭЛ» у 3 (75%) из 4. Реаранжировка FGFR1 обнаружена в случае, относящемся к МВ «МПЗ с Э». В одном случае диагностирован ХЭЛ, NOS. В МГ «РИ» опухолевый клон не выявлен. При сопоставлении с клиническими данными в 2(6,2%) из 32 случаев выявлена гипердиагностика.

Заключение: При клональных ГЭ наблюдается редукция жировой ткани, миелоидная гиперплазия с подавлением эритроид-

ного и мегакариоцитарного ростков, наличие дефицита/«блока» созревания клеток эозинофильного ряда гранулоцитарного ростка, фиброз стромы, остеосклероз. МГ с «МПЗ с Э» и наличием реаранжировки гена PDGFRA характеризовалась двумя морфологическими вариантами. Пациентам МГ «МПЗ с Э» в КМ, при исключении клинических данных в пользу реактивной ГЭ и молекулярно-генетических данных клональной ГЭ, устанавливали диагноз миелопролиферативного варианта ГЭС у 3(15,8%) из 19 больных. Данная группа больных требует детального изучения и расширенного молекулярно-генетического исследования.

Докшина И.А., Минаева Н.В., Лагунова О.Р., Зорина Н.А.,
Исаева Н.В., Шерстнев Ф.С., Поздеев Н.М.

БЕНДАМУСТИН В РЕЖИМАХ ЦИТОРЕДУКЦИИ И МОБИЛИЗАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФОРМАХ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА,
Киров, Россия

Краткое вступление: Несмотря на успехи, достигнутые в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), проблема терапии резистентных/рецидивных форм остается актуальной. Современной общепринятой лечебной тактикой при этой патологии является циторедуктивная терапия II линии, за которой, как правило, следует высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Глубина ответа на редукционную полихимиотерапию (ПХТ) до проведения ауто-ТГСК является одним из важных прогностических факторов, влияющих на исход заболевания. В настоящее время ведется активный поиск альтернативных режимов II и последующих линий терапии, включающих в себя применение новых лекарственных средств, обладающих приемлемой токсичностью и не снижающих эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для последующей трансплантации. Общеизвестно, что бендамустин (Be) эффективен при многих лимфолиферативных заболеваниях, в том числе при ЛХ. Данные о влиянии Be на мобилизацию ГСК немногочисленны.

Цель работы: Оценить эффективность противоопухолевого ответа реиндукционного бендамустинсодержащего режима BeGEVD при неблагоприятных формах ЛХ и возможность мобилизации ГСК.

Материалы и методы: В исследование включены 27 больных (14 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 20 до 62 лет (медиана возраста 35 лет) с неблагоприятными формами ЛХ. Инициальное лечение ЛХ у 15 больных представляло собой комбинированную химиолучевую терапию, у 12 – ПХТ. Количество предшествующих курсов ПХТ – от 6 до 22. Длительность заболевания до начала исследования составила от 8 мес до 7 лет. На момент включения в исследование 12 больных имели резистентную форму течения ЛХ, 1 – ранний рецидив, 3 – поздний

рецидив, 11 – множественные рецидивы. В качестве циторедуктивного режима перед ВХТ применялся протокол BeGEVD (бендамустин, гемцитабин, винорельбин, дексаметазон). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 5 мкг/кг/с вводили начиная с 7-го дня и до сбора достаточного числа клеток CD34+. Сбор ГСК проводили после 1–2 курсов. Эффективность терапии оценивали после 2–4 курсов с применением ПЭТ-КТ. При сборе ГСК анализировали абсолютное число полученных клеток CD34+/кг массы тела, количество аферезов для получения полноценного трансплантата, регистрировали нежелательные явления.

Результаты и обсуждение: Подтвержденная ПЭТ-КТ полная ремиссия достигнута у 10 (37%) больных после 2–4 курсов циторедуктивного бендамустинсодержащего режима. Частичная ремиссия установлена у 10 (37%) больных, стабилизация процесса – у 3 (11%), прогрессирование заболевания – у 4 (15%). Общий процент ответов достигнут у 23 (85%) из 27. Эффективность бендамустинсодержащего режима в качестве оценки возможности мобилизации ГСК, использована у 20 больных ЛХ. Медиана числа полученных CD34+ -клеток составила 5,36 (диапазон 2,6–9,6) × 10⁶/кг. Серьезных гематологических и негематологических осложнений и связанной с ними летальностью не зарегистрировано.

Заключение: Бендамустинсодержащий режим (BeGEVD) характеризуется высокой эффективностью, приемлемой токсичностью и может использоваться для преодоления резистентности и достижения повторных ремиссий. Бендамустин не оказывает токсического действия на ГСК и может быть включен в протокол их мобилизации в целях получения полноценного трансплантата у пациентов с неблагоприятными формами ЛХ перед ауто-ТГСК.

Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Ковригина А.М., Шуплецова И.А.,
Аль-Ради Л.С., Мангасарова Я.К., Горячева С.Р.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ С НАЛИЧИЕМ УЧАСТКОВ ПО ТИПУ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ, БОГАТОЙ Т-КЛЕТКАМИ И/ИЛИ ГИСТИОЦИТАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) составляет 5% от всех случаев лимфомы Ходжкина и является морфологически гетерогенной формой. Клиническая значимость наличия участков по типу В-крупноклеточной клеточной лимфомы (В-ККЛ), богатой Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-like) при НЛХЛП неясна и является в настоящее время предметом научных исследований.

Цель работы: Изучить клинические особенности НЛХЛП с наличием THRLBCL-like участков, оценить эффективность терапии 1-й линии у этой группы больных.

Материалы и методы: За период с 2010 г. по 2017 г. в НИИЦ гематологии налдодалось 75 больных (мужчины/женщины 9:2, медиана возраста 37 (18–69) лет НЛХЛП. Диагноз НЛХЛП всем больным установлен на основании гистологического и расширенного иммуногистохимического исследования биоптата опухоли, стадия заболевания – на основании стандартных для ЛХ методов исследования. У 33(44%) больных отмечено наличие THRLBCL-like участков, из них у 9(27%) больных в срезах лимфатических узлов отмечено преобладание THRLBCL-like участков (более 50% площади срезов).

Результаты и обсуждение: Из 33 больных НЛХЛП с THRLBCL-like участками, опухолевая трансформация в В-ККЛ отмечена у 2 (6%) больных. Генерализованные стадии заболевания НЛХЛП – у 30 (91%) больных. В-симптомы отмечены в 22(67%) случаях. Экстранодальное вовлечение у 23(70%) больных: поражение печени у 16(48%), поражение легких у 7(21%), селезенки у 17(52%), поражение костного мозга выявлено у 13(40%) больных. В группе из 33 больных с THRLBCL-like участками терапия по программе R-ABVD проведена 6(18%) па-

циентам. У всех достигнута полная ремиссия заболевания. Терапия по программе R-BEACOPP-14 проведена 24(73%), из них полная ремиссия достигнута у 19 (79%) больных, прогрессирование заболевания – у 5(21%) больных, им была проведена терапия 2-й линии, у 2 больных выполнена трансплантация аутологичных кроветворных клеток. Из группы с прогрессирующим – 3/5 пациентов в полной ремиссии заболевания, 1/5 продолжает терапию, 1/5 снят с лечения в связи с отсутствием эффекта. Из общей группы НЛХЛП с THRLBCL-like участками 1 (3%) из 33 больному проведена терапия по программе R-CHOP, с частичным эффектом и прогрессированием заболевания через 1,5 года, в настоящее время – в ремиссии после R-BEACOPP-14. И 1(3%) больного из 33 проведена терапия по программе R-DA-EPOCH, прогрессирование заболевания, планируется проведение терапии второй линии, у 2 из 33 пациентов, у которых выявлены морфологические и клинические данные, свидетельствующие о трансформации в В-ККЛ, 1 больной трансформацией в рецидиве (через 31 г.) умер после 1 к АВVD, второй пациент находится в ремиссии после терапии по программе R-BEACOPP-14. Группа из 9 больных, у которых отмечено более 50% THRLBCL-like участков, отличалась особенно агрессивным течением заболевания, экстранодальным поражением – у 8 из 9 пациентов, плохим ответом на терапию 1-й линии (4 больных нуждались в терапии 2-й линии).

Заключение: Клиническими особенностями больных НЛХЛП с THRLBCL-like участками является генерализованное поражение с наличием В-симптомов, частое вовлечение экстранодальных очагов, костного мозга. Терапия по программе R-BEACOPP-14 и R-ABVD позволяет достичь полной ремиссии у 75% больных.

Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М.,
Дубняк Д.С., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ВЛИЯНИЕ МЕТОТРЕКСАТА НА ЧАСТОТУ ОСТРОЙ РТПХ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОТ НЕРОДСТВЕННОГО НЛА-СОВМЕСТИМОГО ДОНОРА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

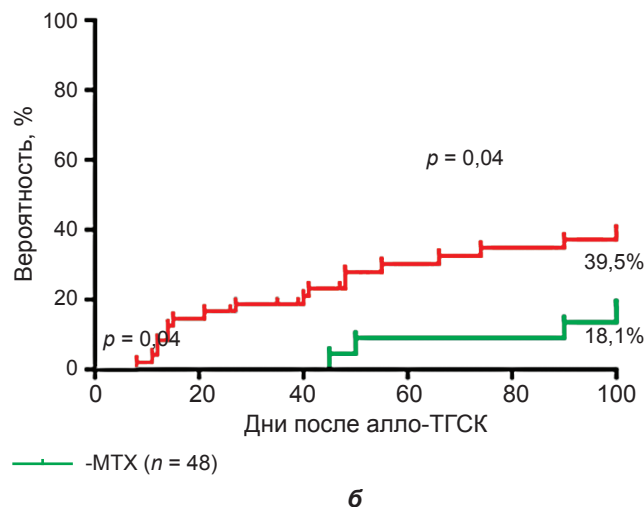
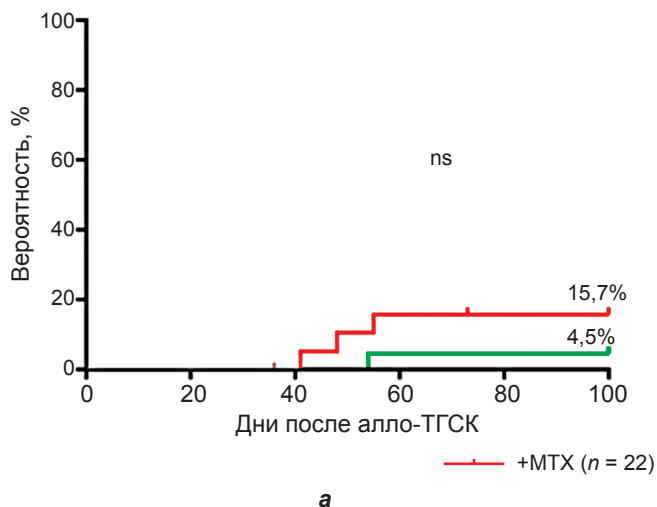
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Несмотря на все достижения в области иммуносупрессивной терапии: использование лошадиного антигемоциттарного глобулина (АТГ), циклоспорина А (ЦСА), мофетила микофенолата (ММФ) и других препаратов, частота острой РТПХ до сих пор высока, особенно – у реципиентов аллогенных стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного донора.

Цель работы: Изучить влияние метотрексата на частоту острой РТПХ при трансплантации от неродственного НЛА-совместимого донора при использовании различных источников стволовых клеток.

Материалы и методы: В исследование было включено 112 больных (50 мужчин и 62 женщин), которым была выполнена алло-ТГСК в период с 2012–2017 гг. в условиях НИИЦ гематологии и констатировано приживление, медиана возраста со-

ставила 35 (18–60) лет; ОЛЛ ($n = 29$), ОМЛ ($n = 62$), ЛПЗ ($n = 7$), МДС ($n = 6$), ХЛЛ ($n = 1$), ХМЛ ($n = 3$), ХММЛ ($n = 4$). 25 пациентам было проведено миелоаблативное кондиционирование, 87 – режимы пониженной интенсивности. Все пациенты получили стандартную профилактику РТПХ: лошадиный АТГ (с -4 по -1 день в дозе 40 мг/кг), циклоспорин А (с -1 дня в суточной дозе 3 мг/кг), и ММФ (с +1 дня в суммарной дозе 3000 мг) с или без метотрексата (10–15 мг/м²) на +1, +3, +6, +11 день. Анализ влияния метотрексата на вероятность развития оРТПХ выполнили на двух группах больных: реципиентах костного мозга ($n = 42$) и СКК ($n = 70$). Группы больных, которым проводили профилактику оРТПХ с и без метотрексата, также были сбалансированы по клеточности трансплантата. Точный тест Фишера был использован для анализа таблиц 2 × 2. Кривые Каплан–Мейер были использованы для анализа



вероятности развития оРТПХ, для сравнения двух групп был использован критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение: В целом вероятность развития классической (до 100 дней) оРТПХ(II–IV) у реципиентов костного мозга, существенно меньше, чем ГССК и составляет 9,75 и 32,6% соответственно ($p = 0,006$). У реципиентов костного мозга метотрексат существенно не влиял на вероятность развития аллоиммунных осложнений: 15,7% – в группе без и 4,5% – с МТХ

($p = 0,22$) (см. рисунок, а). В то время как у реципиентов ГССК использование МТХ значимо уменьшало вероятность развития оРТПХ – с 39,5 до 18,1%; $p = 0,04$ (см. рисунок, б). Это вполне логично учитывая высокую активность МТХ в отношении пролиферирующих лимфоцитов, которыми «богаты» ГССК.

Заключение: Использование МТХ в сочетании с АТГ, ЦСА и ММФ значимо уменьшает вероятность развития оРТПХ при трансплантации от неродственного донора у реципиентов ГССК.

Дрокова Д.Г., Захарько Е.И., Рыбкина Е.Б., Матохина К.А., Кохно А.В., Двирнык В.Н.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНОЙ ПЛАЗМАЦИТОИДНОЙ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Опухоль из бластных плазмацитоидных дендритных клеток (БПДК) – редкое заболевание, развивается из предшественников плазмацитоидных дендритных клеток (ПДК). Опухоль может быть ассоциирована с миелодиспластическим синдромом, хроническим миеломоноцитарным лейкозом и острым миелоидным лейкозом (ВОЗ, 2016 г.).

Цель работы: Представить данные иммунофенотипического (ИФТ) исследования 4 клинических случаев с бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазией, диагностированных в централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы: Исследуемые материалы: костный мозг, периферическая кровь, биоптаты лимфатических узлов, кожи. Диагностика проводилась методом многоцветной проточной цитофлуориметрии.

Результаты и обсуждение: Случай 1: женщина, 67 лет. Начало заболевания с поражения периферических лимфатических узлов. Поражения кожи не отмечалось. Опухоль из БПДК была была диагностирована в патологоанатомическом отделении НМИЦ гематологии. При ИФТ исследовании аспирата костного мозга была выявлено 11% БПДК с иммунофенотипом CD4+CD123+CD303c+HLA-DR+CD10+CD2+CD5+, что подтверждало диагноз. Случай 2: женщина, 63 года. Клиническая картина характеризовалась кожными проявлениями в области лица. В крови было выявлено две популяции: I популяция 62% с иммунофенотипом CD4+CD123+TCL-1+CD45RA+CD99+NG2+CD7+, что соответствовало опухоли из БПДК и II популяция 6,9% с иммунофенотипом CD117+CD99+NG2+CD7+, что соответствовало бластным клеткам миелоидной направленности с коэкспрессией CD7. Случай 3: женщина, 54 года. При плановом обследовании наблюдались изменения в общем анализе крови: лейкопения, лимфоцитоз. По данным миелограммы 22% бластных клеток. При ИФТ исследовании выявлялась популяция 14,6% с иммунофенотипом

CD45(dim)+CD34+CD117+TdT+CD38+CD99+CD13+CD15+CD7+, что соответствовало бластным клеткам миелоидной направленности с коэкспрессией CD7. Лечение не проводилось. При повторном ИФТ исследовании через полгода были получены следующие данные: популяция с иммунофенотипом CD45+CD34+CD117+TdT+CD38+CD99+CD13+CD15+CD19+CD7+ составляла 53,7%, что соответствовало острому миелоидному лейкозу с коэкспрессией CD19+CD7+. Также была выявлена популяция 22% с иммунофенотипом CD4+CD123+CD303+HLA-DR+CD34+CD117+CD7+ CD38+CD99+, что соответствовало опухоли из БПДК. При исследовании крови и лимфатического узла также выявлялись обе популяции. Случай 4: мужчина, 56 лет. Манифестация болезни с появления образования в области шеи, в дальнейшем присоединились периферическая лимфаденопатия, изменения в гемограмме. В костном мозге было выявлено 75,0 % бластных клеток с иммунофенотипом CD4+CD56+CD123+HLA-DR+cyTCL-1+, что соответствовало опухоли из БПДК. Был исследован образец образования кожи, где выявлялось 58% бластных клеток с иммунофенотипом CD4+CD56+CD123+HLA-DR+cyTCL-1+, что соответствовало поражению кожи при новообразовании из БПДК. Популяция с таким же фенотипом определялась в крови и лимфатическом узле. Во всех случаях отсутствовала экспрессия других линейно специфических маркеров (MPO, CD19, CD3).

Заключение: Диагноз бластной плазмацитоидной дендритно-клеточной неоплазии подтверждается экспрессией на опухолевой популяции CD4, CD56, CD45RA, HLA-DR, а также наличием ПДК-ассоциированных маркеров, таких как CD123, CD303c, TCL-1. Отсутствие в некоторых случаях экспрессии CD4, CD56 не исключает диагноза, если есть экспрессия линейно-ассоциированных маркеров. С учетом вышеуказанных данных, при иммунофенотипическом исследовании методом многоцветной проточной цитофлуориметрии данный диагноз был верифицирован во всех клинических случаях.

Дюков Ф.А., Сидорова Ю.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Бугров И.Ю.,
Захарько Е.И., Рыбкина Е.Б., Чернова Н.Г., Наумова Е.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ И ПЦР-ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ КЛОНАЛЬНОСТИ

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава РФ, Москва;

ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Введение: Т-клеточные лимфопрлиферативные заболевания (Т-ЛПЗ) являются редкими опухолями, которые характеризуются клинико-морфологической гетерогенностью и составляют около 15% от всех неходжкинских лимфом. Диагностика Т-ЛПЗ основана на морфологической, иммуногистохимической, иммунофенотипической, цитогенетической характеристике опухолевых клеток. В настоящее время для доказательства клональности заболевания используется оценка реаранжировки генов цепей Т-клеточного рецептора (TCRG и TCRB) методом ПЦР. В последнее время стал доступен анализ Т-клеточной клональности методом проточной цитометрии с использованием Ю Test Beta Mark kit (Beckman Coulter). Суть метода заключается в количественной оценке репертуара вариабельного участка β-цепи Т-клеточного рецептора (TCRVβ) с помощью 24 моноклональных антител, специфичных для соответствующих антигенов семейства TCRVβ.

Цель работы: Провести сравнительный анализ методов проточной цитометрии и ПЦР-исследования для определения Т-клеточной клональности.

Материалы и методы: В исследование было включено 20 больных (6 мужчин и 14 женщин) с верифицированным диагнозом Т-ЛПЗ (хронический Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, $n = 17$; Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, $n = 2$; синдром Сезари, $n = 1$) в возрасте от 24 до 74 лет. Во всех случаях определение Т-клеточной клональности было проведено 2 методами: проточной цитометрией и ПЦР-исследование реаранжировок генов TCRG и TCRB. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови проводили с использованием панели моноклональных антител: CD45-APC-Cy7, CD3-APC CD4-PE, CD8-FITC, CD16CD56-PE-Cy7/ CD5-PE-Cy7, CD2-PE, CD7-APC, TCRαβ-PerCP, TCRγδ-FITC, на про-

точном цитометре BD FACSCanto II. Исследование репертуара Т-клеточного рецептора Vβ проводили на проточном цитометре FC500 (BC). Оценку Т-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов TCRG (Vγ-Jγ) и TCRB (Vβ-Jβ, Dβ-Jβ). Для этого использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 и последующий фрагментный анализ на секвенаторе ABIPRISM 3130 GeneticAnalyzer (AppliedBiosystems, США). Флюоресценция амплификатов и их профиль (распределение по длинам) оценивали при помощи компьютерной программы GeneMapper v.4.0 (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение: Моноклональность опухолевой популяции по реаранжировкам генов TCRG и/или TCRB была выявлена во всех случаях. Реаранжировка генов TCRG наблюдалась в 18 из 20 случаев, TCRB – в 18 из 20 случаев, в 2 случаях наблюдалась реаранжировка генов TCRB при отсутствии перестройки генов TCRG (см. таблицу). Клональность TCRVβ методом проточной цитометрии была выявлена в 9 (50%) из 18 случаях реаранжировки TCRB, в 3 случаях отмечалось суммарное снижение всех популяций TCRVβ. У 2 больных была выявлена клональность по двум изоформам TCRVβ. В 6 (33,3%) из 18 случаев выявленных перестроек генов TCRB экспрессия TCRVβ не наблюдалась, что может быть связано с неполными или непродуктивными реаранжировками TCRB.

Заключение: Определение Т-клеточной клональности методом проточной цитометрии позволяет установить клональную природу Т-лимфоцитов и сопоставимо с ПЦР-исследованием перестроек генов TCRB. Однако, чувствительность проточной цитометрии для определения Т-клеточной клональности ограничена, в связи с отсутствием полного набора антител TCRVβ ко всем семействам Т-клеточного рецептора.

Результаты определения Т-клеточной клональности проточной цитометрией (Vb) и ПЦР-исследования (TCRB)

Диагноз	Пол	Возраст, годы	ПЦР TCRG периферическая кровь и/или костный мозг	ПЦР TCRB периферическая кровь и/или костный мозг	Цитометрия, TCRVb	Цитометрия, TCRαβ/TCRγδ
Хронический Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	М	29	TCRG+	TCRB+	Не выявлена	αβ
	Ж	62	TCRG+	TCRB+	TCRVb13,2 (73,1%)	αβ
	М	54	TCRG+	TCRB+	TCRVb13,2 (80,6%)	αβ
	Ж	57	TCRG+	TCRB+	TCRVb5,1 (69,4%)	αβ
	Ж	52	TCRG+	TCRB-	Не выявлена	γδ
	Ж	46	TCRG+	TCRB+	Не выявлена	γδ
	М	60	TCRG+	TCRB+	TCRVb8 (64,7%)	αβ
	Ж	57	TCRG+	TCRB+	Не выявлена	αβ
	Ж	58	TCRG+	TCRB+	Снижение количества изоформ	αβ
	Ж	59	TCRG+	TCRB+	TCRVb5,2 (27,3%), TCRVb13,1 (21,3%)	γδ
	Ж	68	TCRG+	TCRB+	Не выявлена	γδ
	Ж	50	TCRG+	TCRB-	Не выявлена	γδ
	Ж	53	TCRG+	TCRB+	Не выявлена	Не делали
	Ж	62	TCRG+	TCRB+	TCRVb 8 (17,9%), TCRVb21,3 (13,5%)	αβ
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	Ж	73	TCRG+	TCRB+	Не выявлена	αβ
	Ж	59	TCRG-	TCRB+	TCRVb16 (32,3%)	αβ
	Ж	51	TCRG+	TCRB+	Снижение количества изоформ	αβ
Синдром Сезари	М	48	TCRG+	TCRB+	TCRVb13,2/1 (68,5%)	αβ
	М	74	TCRG-	TCRB+	Снижение количества изоформ	Не делали
Синдром Сезари	М	24	TCRG+	TCRB+/-	TCRVb1 (84,8%)	Не делали

Егорова Е.К., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Сеницына М.Н., Ковригина А.М.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Болезнь Кастлемана (БК) – редкое лимфолифопролиферативное заболевание, маскирующее ряд гематологических, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Цель работы: Определить частоту встречаемости заболеваний, сопровождающихся Castleman-like подобными изменениями в лимфатических узлах.

Распределение больных, направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в 2016–2017 гг. в зависимости от окончательного диагноза

Диагноз	Локальная ЛАП	Генерализованная ЛАП
Всего направлено с диагнозом БК	33	15
Диагноз БК подтвержден	21	3
Диагноз БК пересмотрен на:		
лимфома Ходжкина	1	3
фолликулярная лимфома	2	–
лимфома из маргинальных клеток	1	2
В-ХЛЛ	–	1
множественная миелома	–	1
системные заболевания соединительной ткани	–	2
солидные опухоли	2	2
первичный амилоидоз	–	1
реактивная лимфаденопатия	6	–

Материалы и методы: Клинико-лабораторные данные 48 больных, направленных в ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава РФ с диагнозом – БК в 2016-2017 гг. Во всех случаях проводилось обследование по протоколу дифференциальной диагностики БК, с обязательным морфологическим, по показаниям иммуногистохимическим исследованиями биоптатов лимфатических узлов или новообразований.

Результаты и обсуждение: Диагноз БК был подтвержден у 24 из 48 пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ с диагнозом БК, что составило 50%. Наибольшее расхождение наблюдалось в случаях с генерализованной лимфаденопатией. Из 15 пациентов с предварительным диагнозом мультицентрическая БК, диагноз был подтвержден у 3 (20%), у 3 диагностирована лимфома Ходжкина (ЛХ), у 3 – больных неходжкинские лимфомы (НХЛ), у 2 – системное заболевание соединительной ткани, у 1 – первичный амилоидоз, у 2 – солидные опухоли, у 1 – миеломная болезнь. В локальных случаях диагноз БК был подтвержден у 21 (63,6%) из 33 больных. Спектр выявленных заболеваний включал: у 6 больных реактивную лимфаденопатию (ЛАП), у 2 солидных опухоли, у 1 – лимфому Ходжкина, у 3 больных НХЛ (см. таблицу).

Заключение: Обследование пациентов с направительным диагнозом БК по принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ протоколу показало, что частота встречаемости заболеваний, сопровождающихся Castleman-like подобными изменениями в лимфатических узлах, варьирует от 36,4 до 80% и зависит от распространенности процесса: локальная или генерализованная ЛАП. Спектр болезней, требующих исключения включает ЛХ и НХЛ, системные заболевания соединительной ткани, другие опухолевые процессы и реактивные состояния.

Зайцев Д.А., Гармаева Т.Ц., Опарин А.В., Коновалова А.А., Куликов С.М., Менделеева Л.П.

О ПРОМЕЖУТОЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ТЕСТОВОЙ ЭКСПЛУАТАЦИИ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «ВНУТРЕННИЙ ПОРТАЛ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ ДЛЯ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;
 АО «БАРС Груп», Санкт-Петербург

Краткое вступление: Информатизация и автоматизация процессов сбора, хранения, регистрации, поступления, обработки, подготовки к аналитическому этапу данных о результатах научно-исследовательской деятельности научных сотрудников и представлению отчетов всех уровней имеет первостепенное значение для контроля, управления, поддержки принятия административных решений в рамках организационно-практического и научно-методического руководства.

Цель работы: Начальные результаты пробной тестовой эксплуатации разработанной нами информационно-аналитической системы результатов научной деятельности (ИАС РНД) «Внутренний портал для научных сотрудников».

Материалы и методы: Техническое задание данного этапа включало отработку реализованных взаимосвязей всех объектов системы с уникальным идентификатором научного сотрудника,

как пользователя; дополнение форм добавления документов новыми полями («научные сотрудники» для тем НИР, «роль участия» для участников докладов); разработку программы-агента по автоматическому обновлению идентификаторов, связывающих документы со структурным подразделением в записях «Документы».

Результаты и обсуждение: Промежуточные результаты пробной эксплуатации тестирующей группы экспертов показали полностью выполненные разделы работы ИАС РНД: создан и функционирует в полном объеме инструмент-робот автоматического импорта данных из внешних источников – наукометрических и реферативных баз цитирований, в частности РИНЦ (e.Library), со всеми представленными в базе публикациями авторов и наукометрическими показателями с ежедневным обновлением контента организации; формы добавления/

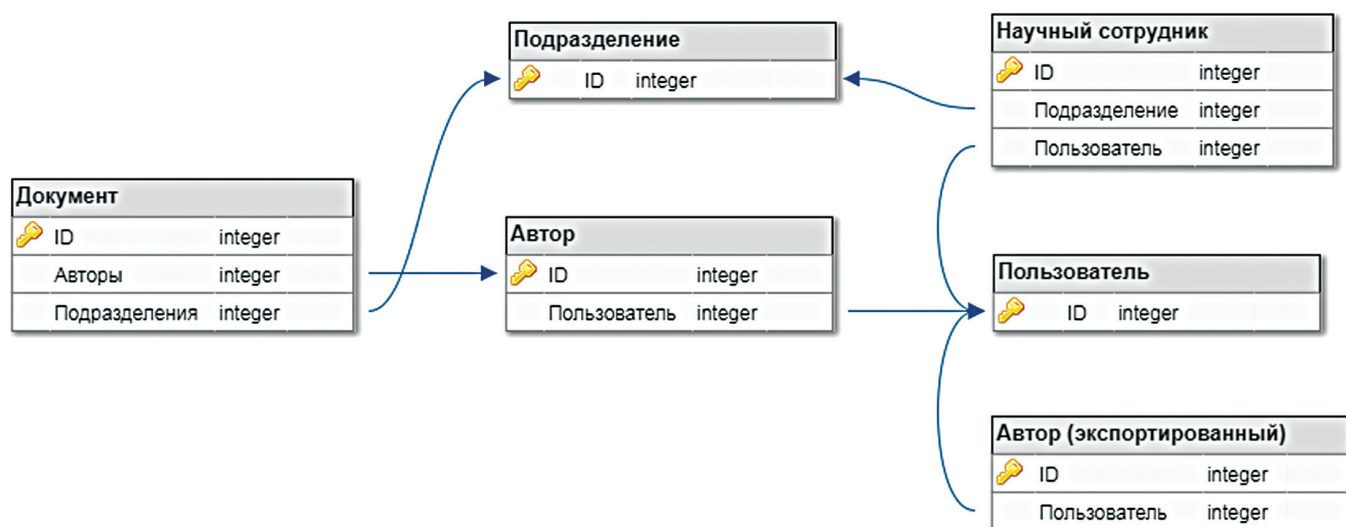


Схема взаимосвязей объектов.

редактирования по 13 видам научной деятельности; разделение прав пользователей системы; статусы документов и запросов, отправляемых на утверждение руководителю; рассчитываемые системой научные показатели. За время тестового периода мы провели первичное наполнение базы данных ИАС РНД основными видами научной деятельности организации – темами НИР, выполняемыми в рамках государственного задания, разделами НИР, грантами, патентами, диссертациями, телемедицинскими консультациями и совещаниями образовательного характера. Были изменены настройки отображения документов в личных кабинетах сотрудников. Одним из основных разделов работы было выявление недочетов по взаимосвязи всех объектов с уникальным идентификационным кодом сотрудника-пользователя (ID). Запланированная на ранних этапах идентификация сотрудников с помощью его табельного номера, как и идентификация подразделений с помощью импортируемого кода подразделений была поставлена под сомнение ввиду того, что они подлежат изменению. Было принято решение о создании в качестве пер-

вичного атрибута всех объектов автоматически генерируемого ненулевого суррогатного ключа (auto increment ID). Это решение рассматривается как процесс, усложняющий обновление данных, но гарантирующий уникальность записей в системе. Также было выполнено изменение структуры взаимосвязей между объектами в системе (см. рисунок).

Заключение: Запланировано изменение типов ряда атрибутов объектов с текстового формата на справочный, что позволит осуществлять более точную выборку и сортировку данных для отчетных форм; добавление фильтров по основным полям документов; добавление средств сортировки данных и возможности экспорта в формате xls из интерфейса; создание модуля «Генератор отчетов» для соединения и выгрузки данных, хранящихся в разных таблицах, шаблонов форм отчетов и условий выборки целевого характера для разных групп пользователей ИАС РНД. Внедрение данного модуля позволит создавать как персональные отчеты, отчеты по подразделениям, так и научные отчеты по организации в целом.

Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Сурин В.Л., Сергеева А.М., Басхаева Г.А., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Савченко В.Г.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ СЕМЕЙСТВА RAS (K-RAS, N-RAS), JAK2, CRLF2 У БОЛЬНЫХ PH-НЕГАТИВНЫМИ В-ОЛЛ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: В 2009 г. была описана новая группа высокого риска среди В-клеточных ОЛЛ, которая была названа Ph-подобным ОЛЛ и характеризовалась профилем экспрессии генов, аналогичным Ph-позитивному ОЛЛ [Den Boer et al., 2009., Mullighan et al., 2009]. Более чем у 90% больных Ph-подобным ОЛЛ обнаруживаются генетические изменения, приводящие к бесконтрольной активации киназной сети клетки. Наиболее часто встречаются мутации в генах JAK2, CRLF2, KRAS, NRAS, FLT3, IL7R, SH2B3 [Roberts et al., 2015].

Цель работы: Определить частоту встречаемости мутаций в генах семейства RAS (K-RAS, N-RAS), JAK2, CRLF2 у больных Ph-негативными В-ОЛЛ.

Материалы и методы: В исследование были включены 44 больных (18 мужчин и 26 женщин) с впервые диагностирован-

ном Ph-негативным В-ОЛЛ за период с марта 2008 г. по октябрь 2017 г. и 1 образец костного мозга в рецидиве заболевания. У пациентов забор образцов костного мозга осуществляли в момент диагностики заболевания до начала терапии. Медиана возраста всех пациентов, включенных в исследование, составила 33 года (от 17 до 56 лет). Терапию по протоколу ОЛЛ-2009 проводили 23 больным, по протоколу ОЛЛ-2016 – 17 больным, еще 4 пациентам терапию осуществляли по другим протоколам. Нативную костномозговую взвесь отбирали в пробирку с ЭДТА. ДНК выделяли по стандартной методике [Chomczynski et al., 1987]. Пробоподготовка к секвенированию включала в себя следующие этапы: амплификацию экзонов генов K-RAS, N-RAS, JAK2, CRLF2, в которых преимущественно возникают активирующие мутации и очистку ПЦР-фрагментов на колонках Wizard

(Promega). Секвенирование проводили с помощью набора реактивов ABI PRISM®BigDye™ Terminator v.3.1 с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК ABI PRISM 3100Avant.

Результаты и обсуждение: С использованием методики секвенирования по Сэнгеру определены нуклеотидные последовательности экзонов 2, 3 и 4 генов N-RAS и K-RAS; экзонов 14, 16 и 20 гена JAK2; 2 и 6 экзонов гена CRLF2. По результатам проведенного анализа общая частота встречаемости активирующих мутаций в генах N-RAS, K-RAS, JAK2 и CRLF2 независимо от вовлеченного кодона и гена составила 11 (25%) из 44. Причем у 2 больных было найдено по 2 мутации: у одного больного в генах N-RAS (Q61H) и JAK2 (D873N), у другого больного в генах K-RAS (G13D) и JAK2 (L892V). Чаще всего выявлялись мутации в гене N-RAS – 5 (45,5%) из 11, причем было найдено четыре различных варианта (G13D у 2 больных, G12A, G12C

и Q61H). В гене JAK2 активирующие мутации были обнаружены в экзонах 16 и 20 (R683G, D873N и L892V). Мутации в гене CRLF2 не найдены, выявлен только известный полиморфный вариант V244M у 7 пациенток в гетерозиготном состоянии. У 1 больного был исследован как материал до лечения, так и в рецидиве заболевания. На момент установления диагноза мутаций ни в одном из исследуемых генов не обнаружено. Однако, в рецидиве заболевания была выявлена мутация A146T в гене N-RAS, причем она носила клональный характер.

Заключение: В целом, в исследованной выборке больных Ph-негативными В-ОЛЛ мутации в гене NRAS (5 из 11, обнаруженных мутаций) преобладали над мутациями в гене K-RAS (3 из 11) и JAK2 (3 из 11). Низкая частота детекции мутаций в гене JAK2 и не обнаружение мутаций в гене CRLF2, описываемых у больных Ph-подобными В-ОЛЛ, вероятнее всего, связана с незначительным числом обследованных больных.

Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гаврилина О.А., Смольянинова А.К., Савенко Т.А., Галстян Г.М., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ПХТ ПЕРВИЧНОЙ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦНС

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Высокодозная ПХТ с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК) является наиболее эффективным методом терапии первичной диффузной В-ККЛ ЦНС. По данным А. Omuro et al. в 2015 г. при применении схемы R-MPV/TVC + ауто-ТСКК у 11 больных в возрасте до 50 лет не было рецидивов заболевания при медиане наблюдения 45 (от 27 до 86) мес. Однако, моноцентровое исследование при небольшом числе пациентов, диктует проведение самостоятельной оценки эффективности и токсичности этой терапии.

Цель работы: Комплексная оценка эффективности и переносимости индукционной ПХТ по схеме R-MPV и режима кондиционирования TVC с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток у пациентов с первичной диффузной В-ККЛ ЦНС.

Материалы и методы: В период с 2015 по 2017 г. в исследование было включено 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины). Медиана возраста 47 лет (32–67, старше 50 лет – 4 больных), у 5 (41%) больных статус по шкале ECOG = 4. Нейролейкемия была диагностирована у 1 пациента. С целью верификации диагноза удаление внутримозговой опухоли было выполнено у 5 (41%), биопсия опухолевого образования у 7 (59%) больных. У 2 больных дебют заболевания сопровождался развитием окклюзионной гидроцефалии, в связи с чем, потребовалось выполнение вентрикулоперитонеального шунтирования. Программа лечения включала в себя 2 этапа: первый – 4–6 немиелотоксичных курсов ПХТ по схеме R-MPV (метотрексат 3 г/м², прокарбазин, винкристин, ритуксимаб) и сбор ауто-СКК; второй – ауто-ТСКК с использованием миелоаблативного режима кондиционирования (тиотепта 750 мг/м², бусульфан 8 мг/кг, циклофосфамид 60 мг/

кг). Все больные в посттрансплантационном периоде в течение 2 лет получали поддерживающую терапию темодалом (150 мг/м² 5 дней каждые 3 мес).

Результаты и обсуждение: Полную программу терапии завершили 8 из 12 больных. 1 пациент отказался от выполнения аутологичной трансплантации, 3 больных умерли на этапе индукции: 1 от тромбоэмболии легочной артерии; у 2 больных были инфекционные осложнения, тяжелая сопутствующая патология. После 2-го курса ПХТ у 9 больных был проведен сбор и заготовка CD34+ СКК (в среднем 7,8 × 10⁶/кг, от 3,88 до 12,4 × 10⁶/кг). Переносимость R-MPV удовлетворительная без развития миелотоксического агранулоцитоза и острой почечной недостаточности. Ремиссии получены у всех больных после 4-го курса. Гематологическая токсичность 3–4-й степени на этапе консолидации – 8 (100%) больных: медиана восстановления концентрации лейкоцитов составила 12 (10–16) дней; тромбоцитов – 17 (15–23) дней. Смертности на лечении в период ауто-ТСКК и в раннем посттрансплантационном периоде не было. Контрольная МРТ головного мозга выполнялась каждые 3 мес после ауто-ТСКК. В раннем посттрансплантационном периоде у 2 больных были выявлены очаговые образования, морфологическая верификация не проводилась, на фоне монотерапии леналидомидом достигнут полный регресс выявленных очагов. Таким образом, в настоящее время 8 больных в полной ремиссии при среднем сроке наблюдения 8 (1–24) мес.

Заключение: Схема R-MPV высокоэффективна и минимально токсична. При адекватной сопроводительной терапии возможно проведение режима TVC больным до 60 лет. Требуется длительное динамическое наблюдение за этой когортой больных, для окончательных выводов.

Зенина М.Н., Шилова Е.Р., Потихонова Н.А., Бессмельцев С.С.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ/ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ПНГ-КЛОНА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА, Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Ассоциированные формы апластической анемии (АА) и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (АА/ПНГ) встречаются в различных вариантах: от АА/субклинической ПНГ до сочетания АА с классической гемолитической формой ПНГ. При этом состоянии депрессии кроветворения характерно не только для АА, но и для ПНГ, что определяет многофакторность патогенеза анемии. На разных этапах развития заболевания преобладают симптомы костномозговой недостаточности и/или внутрисосудистого гемолиза.

Цель работы: Оценить показатели, характеризующие состояние эритропоэза у больных АА/ПНГ при различных размерах ПНГ-клона, определить корреляционные связи величины ПНГ-клона, уровня ЛДГ, как показателя активности внутрисосудистого гемолиза, эритроидных и костно-мозговых показателей у больных АА/ПНГ.

Материалы и методы: Определялись параметры, отражающие состояние эритропоэза: показатели периферической крови (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDW), ретикулоцитарные показатели (RET# – абсолютное содержание, IPR – индекс продукции, IRF% фракцию незрелых ретикулоцитов) при суправитальной окраске периферической крови с подсчетом в мазках; основные показатели миелограммы; уровень активности ЛДГ; количественное определение клона ПНГ. Статистический анализ проводили с использованием программы MS Excel.

Результаты и обсуждение: Проанализированы данные 17 больных (8 мужчин и 9 женщин) в возрасте 24–57 лет, из них 12 больных тяжелой АА, 5 больных нетяжелой АА) в стадии частичной ремиссии (без трансфузионной зависимости). Медиана концентрации гемоглобина (Hb) составила 119 г/л (минимальное значение 65 г/л, максимальное 144 г/л); гематокрит (Ht) 0,3 (от 0,2 до 0,4 л/л), эритроцитарные индексы: MCV 88,3 (80,9–108,7) фл, MCH 33,4 (27,8–37,8) пг, MCHC 34,9 (32,1–37) г/л, RDW

16,4 (11,6–22)%. Эритроидные показатели характеризовались как нормоцитарные, нормохромные. Ретикулоцитарные показатели: RET# – 44,6 (7,01–137,14) × 10⁹/л, IPR 0,6 (0,01–2,6), IRF% 67,5 (37–98)%. Состояние эритропоэза оценивали как гипорегенераторное, но со значительным увеличением фракции незрелых ретикулоцитов. Показатели костно-мозгового кроветворения: ядерность костного мозга 72,5 (5–262,5) × 10⁹/л, содержание эритроидных клеток 25,9 (6,5–55,2)%, абсолютное содержание мегалобластических элементов 25,9 (6,5–55,2) × 10⁹/л. Повышенное содержание и умеренные диспластические изменения клеток эритроидного ряда. Колебания ЛДГ 0,14–75,2 (медиана 3,6) ммоль/л при величине ПНГ-клона 0,14–75,2% (медиана 3,85%). Статистически установлена сильная положительная корреляционная связь между величиной ПНГ-клона и величиной эритроидного роста костного мозга (корреляция 0,7) и между величиной ПНГ-клона и ЛДГ (0,71), что указывает на закономерные изменения, связанные с нарастанием активности гемолиза по мере увеличения доли клеток ПНГ-клона и ответом костного мозга. Корреляция между концентрацией гемоглобина и ЛДГ у больных АА/ПНГ = -0,3 (т.е. средняя обратная), что характеризует ЛДГ как эффективный основной маркер внутрисосудистого гемолиза. Средняя зависимость выявлена между величиной эритроидного роста и RET# (0,41 и 0,34 соответственно), что можно расценивать как показатель неэффективности эритропоэза.

Заключение: Для эффективной диагностики АА/ПНГ необходимо определение, наряду с общими эритроидными показателями, таких ретикулоцитарных параметров, как IPR и IRF%, для характеристики регенераторной способности кроветворения. Эти данные, совместно с определением ЛДГ и наличием, величиной клона ПНГ позволят охарактеризовать состояние кроветворной системы и поможет в ранней постановке диагноза.

Зеркаленкова Е.А., Лебедева С.А., Казакова А.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Тимофеева Н.М., Барышев П.Б., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Масчан М.А., Ольшанская Ю.В.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ПЕРЕСТРОЙКАМИ ГЕНА KMT2A У ДЕТЕЙ от 1 года до 18 лет

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Перестройки гена KMT2A (lysine methyltransferase 2A, ранее MLL), расположенного в хромосомном регионе 11q23, встречаются в 5–10% случаев острых лейкозов (ОЛ). Наиболее характерны перестройки KMT2A для детей первого года жизни (80% ОЛ), с возрастом частота этих перестроек снижается. Для данного гена описано 94 различных гена-партнера, при этом известно, что от характера гена-партнера зависит прогноз выживаемости. Кроме того, ранее было показано, что локализация точки разрыва в KMT2A влияет на выживаемость у больных ОЛ – наиболее неблагоприятным прогнозом обладает разрыв в 11 интроне KMT2A.

Цель работы: Анализ когорты больных ОЛ с перестройками KMT2A в возрасте от 1 года до 18 лет.

Материалы и методы: В исследование включены 59 больных (32 мальчика и 27 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана возраста 4 года) с KMT2A-положительными острыми миелоидными (ОМЛ) и лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). Диагноз ОМЛ и ОЛЛ устанавливали на основании цитохимических, иммунологических и морфологических критериев. Всем пациентам выполняли стандартное кариотипирование, перестройки KMT2A подтверждали флуоресцентной *in situ* гибридизацией (FISH). Природу гена-партнера определяли полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (RT-PCR) и длинной инвертированной ПЦР (LDI PCR) с последующим секвенированием по Сэнгеру, а также секвенированием нового поколения с использованием реагентов NEBNext® Ultra™ II.

Результаты и обсуждение: В проанализированной когорте частота ОМЛ составила 74% (n = 44; преимущественно M5a-вариант, n = 32) и ОЛЛ – 26% (n = 15; преимущественно B1-вариант, n = 11). В исследованной когорте были обнаружены следующие распространенные гены-партнеры KMT2A: MLLT10 (n = 19), MLLT3 (n = 16), AFF1 (n = 9), ELL (n = 3), MLLT1 (n = 2), MLLT6 (n = 2), EPS15 (n = 1), а также несколько

редких генов-партнеров NEBL (n = 2), ARHGAP26 (n = 1), SEPT5 (n = 1), USP10 (n = 1). В рамках проводимого исследования точки разрыва KMT2A локализовались преимущественно в интронах 9 (n = 31) и 10 (n = 20). Точки разрыва в интроне 11 встречались у 4 больных (что существенно меньше, чем у детей до 1 года). Эта группа характеризовалась меньшим возрастом по сравнению с другими интронами (медиана возраста 35,5 мес), однако различия не достигали статистической значимости. Пациенты с локализацией точки разрыва KMT2A в интроне 11 также демонстрировали высокий инициальный лейкоцитоз (среднее значение 222 тыс/мкл против 82 тыс/мкл в наиболее представленном интроне 9 и 148,3 тыс/мкл во втором по встречаемости интроне 10). Поскольку частота встречаемости локализации точки разрыва в интроне 11 в данной когорте невелика, выявить статистически значимую разницу общей выживаемости на данный момент не представляется возможным. Однако стоит отметить низкую среднюю выживаемость пациентов с локализацией точки разрыва в интроне 11 (312 дней) в сравнении с остальными группами, что совпадает с результатами других исследований среди пациентов младше 1 года. Общая выживаемость всей когорты составила 67,4% при сроке наблюдения 1855 дней. У больных с t(10;11) общая выживаемость составила 53%, что меньше общей выживаемости в группе с t(4;11) (66%). В группе с t(9;11) наблюдается 100% выживаемость.

Заключение: Используемые методы позволяют с высокой точностью определить локализацию точки разрыва гена KMT2A, а также природу гена-партнера, что впоследствии может быть использовано для определения прогноза течения заболевания. Дальнейший сбор клинических данных позволит более достоверно оценить влияние точки разрыва в ДНК гена KMT2A на прогноз и общую выживаемость у пациентов различных возрастных групп.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-29-06052/17).

Зозуля Н.И., Воробьев П.А., Жулев Ю.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В РОССИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
Межрегиональная общественная организация «Общество фармакоэкономических исследований»
Всероссийское общество гемофилии

Краткое вступление: В настоящее время в мире насчитывается около 400 000 больных гемофилией, тогда как сорок лет назад было зарегистрировано около 30 000 пациентов. Рост числа больных гемофилией связывают с улучшением диагностики и внедрением программ профилактического лечения, что значительно увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов во всем мире. Благодаря успешной реализации программы «7 нозологий» произошли значительные изменения в жизни пациентов с гемофилией и в нашей стране.

Цель работы: Оценить изменения в тяжести заболевания, потреблении ресурсов и качестве жизни больных гемофилией за период реализации программы «7 нозологий» с 2007 по 2017 гг.

Материалы и методы: Межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований» (МОООФИ) совместно с Всероссийским обществом гемофилии (ВОГ) и ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ была разработана анкета-опросник, состоящая из 4 частей: персональная информация (ФИО, дата рождения, адрес), опросник EQ-5D для определения качества жизни, медицинская информация (диагноз, тип лечения, потребление ресурсов) и социальная информация (образование, социальная адаптация, использование информационных ресурсов). Дизайн исследования – одномоментное поперечное исследование. Опросы проводились трижды в течение 2007–2017 гг. Анализ эпидемиологических данных проводился с использованием методов описательной статистики (средняя, медиана, стандартное отклонение, частота), сравнительный анализ в подгруппах проводился с использованием статистических критериев χ^2 и *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение: Проанализировано 535 анкет. Средний возраст составил 36,1 (1–84) года. Взрослых – 467 (87,3%), подростков в возрасте 12–17 лет – 28 (5,2%), детей до 11 лет – 35 (6,5%), 12–14 лет – 50 (9,3%), 73 (13,7%) в возрасте 60 лет и старше. 5(0,9%) боль-

ных не указали свой возраст. Лиц трудоспособного возраста (18–60 лет) – 424 (79,3%). Гемофилия А – у 464 (86,7%), гемофилия В – у 71 (13,3%). У 23,6% – тяжелая, 42,1% – среднетяжелая, 11,8% – легкая форма заболевания. 22,6% пациентов не указали активность фактора. 248 (46,4%) больных получают профилактическое лечение, а 205 (38,3%) – лечение по требованию. Не определен вид лечения у 82 (15,3%). Соблюдают режим введения препаратов 139. (56% от получающих профилактическое лечение). Учатся 103 (19,3% от всех пациентов), работают – 247 (46,2%), не учатся и не работают 173 (32,3%), в том числе пенсионного возраста – 33 (6,2%), детей дошкольного возраста (до 6 лет) 12 (2,2%). Из 485 больных старше 14 лет отсутствует образование у 15 (3,1% от числа лиц старше 14 лет), среднее образование у 122 (25,2%), средне-специальное – 117 (24,1%), высшее образование – 207 (42,7%), другое образование – 18 (3,7%), нет данных об образовании у 6 (1,2%) больных. Желают повысить свое образование 125 (25,8% от числа лиц старше 14 лет), а 246 (50,7%) больных не планируют повышать свое образование. Доля работающих респондентов выросла на 11,7%. Доля незанятых больных практически не изменилась: 21,8 и 20,3%. 87,3% больных имеют инвалидность. 83,6% не чувствуют себя одинокими. Снизилась доля пациентов, имеющих проблемы с передвижением в пространстве (на 9,6%), самообслуживанием (на 9,6%) и повседневной активностью (на 9%). Улучшилось психологическое состояние больных (на 7,4%). Медиана оценки по ВАШ выросла с 60 до 65.

Заключение: Больные гемофилией в значительной части социализированы. Низкая доля больных легкой формой гемофилии в РФ по сравнению с европейскими данными свидетельствует о недостаточной диагностике легких форм гемофилии.

Зотова И.И., Капустин С.И., Грицаев С.В., Майоров П.В., Свитина С.П., Сидорова Ж.Ю., Крובинец И.И., Минеева Н.В., Бессмельцев С.С.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

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

Краткое вступление: Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) - аутоиммунное заболевание, характеризующееся изолированным снижением числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие других причин или заболеваний, способных вызвать тромбоцитопению. Особенностью ИТП является гетерогенность клинико-лабораторных показателей, включая частоту развития и степень тяжести геморрагического синдрома (ГС). Выраженность ГС является наиболее значимым критерием тяжести течения ИТП. Таким образом, неоднородность патогенеза заболевания может в значительной степени определять его течение и прогноз. Молекулярные механизмы патогенеза ИТП изучены недостаточно. К настоящему времени отсутствуют однозначные данные о роли генетических факторов в предрасположенности к заболеванию и/или определению характера его течения. В этой связи, несомненный интерес представляет изучение особенностей полиморфизма гликопротеинов (Gp), являющихся ключевыми компонентами рецепторного аппарата тромбоцитов, у больных ИТП.

Цель работы: Установить особенности распределения генотипов тромбоцитарных Gp IIIa, Iba, IIb и Ia, соответствующих аллоантигенным системам HPA-1, -2, -3 и -5, и их возможную связь со степенью тяжести ГС у больных ИТП.

Материалы и методы: В исследование были включены 67 пациентов (58 женщин и 9 мужчин) с первичной ИТП. Тяжесть ГС оценивалась по шкале кровотечений ВОЗ. Средний возраст группы составил 57 (от 24 до 77) лет, средняя продолжительность ИТП – 7 (2–48) лет. Контрольную группу (КГ) составили 147 здоровых лиц, соответствующих по возрасту и полу группе больных ИТП. Типирование аллоантигенных систем тромбоцитов HPA-1, -2, -3 и -5 проводили методом ПЦР-ПДРФ, основанным на анализе полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР. Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым

подсчетом. Межгрупповые различия в распределении генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и *r*-значения применялся статистический пакет GraphPad Prism 4.0.

Результаты и обсуждение: В группе больных заметно реже, чем в КГ, встречались гетерозиготные генотипы GrIIIa 1565TC (HPA-1a/1b) и GrIIb 2622TG (HPA-3a/3b) – 21,7% против 31,8% и 43,5% против 52,3% соответственно. В то же время, доля гомозигот по аллелю GrIIIa 1565C (HPA-1b/1b) среди больных составила 2,9% против 0,8% в здоровой популяции. Интересно, что в обоих случаях носителями этого генотипа являлись женщины с дебютом ИТП в возрасте менее 30 лет. В результате ЧВ варианта GrIIIa 1565CC в данной группе пациентов составила 10,5%, т.е. в 13 раз выше, чем в КГ. Генотип GrIIb 2622GG (HPA-3b/3b) встречался почти в 2 раза чаще в группе больных – 20,3% против 11,4% в норме. Однако все выявленные отличия группы больных от контроля не были статистически значимыми. Сравнительный анализ распределения генотипов изученных генов в различных клинических подгруппах больных показал, что полиморфизм T2622G в гене GrIIb может оказывать существенное влияние на характер течения и прогноз ИТП. Генотип 2622TT (HPA-3a/3a) встречался более чем в 2 раза чаще у пациентов с тяжелой степенью ГС (55,6%), чем при у лиц с легкой степенью ГС (25%) (OR 3,8; 95% CI 1,3–10,7; *p* = 0,02).

Заключение: Распределение генотипов некоторых тромбоцитарных Gp у больных ИТП имеет ряд отличий от нормы, что может указывать на возможное участие полиморфизма соответствующих генов в патогенезе заболевания. Генотип 2622TT (HPA-3a/3a) ассоциирован с тяжелой степенью ГС при ИТП, что позволяет использовать его в качестве самостоятельного прогностического критерия неблагоприятного течения заболевания.

Иванова Д.Д., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е.,
Дубинина Ю.Н., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: ПЕГИЛИРОВАННАЯ ИЛИ НЕПЕГИЛИРОВАННАЯ ФОРМА КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ?

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) осложняется развитием гематологической токсичности IV степени. Среди осложнений при проведении данного лечения наиболее частым являются инфекционные. Длительность нейтропении IV степени коррелирует с развитием тяжелых инфекционных осложнений, которые могут стать причиной летального исхода в раннем посттрансплантационном периоде. Применение колониестимулирующих факторов (КСФ) снижает длительность нейтропении и риск развития инфекционных осложнений, а также сокращает пребывание пациента в специализированном отделении стационара.

Цель работы: оценить и сравнить эффективность и безопасность двух форм КСФ, филграстима и его пегилиро-

ванной формы, для стимуляции лейкопоэза при проведении ВДХТ с последующей ауто-ТГСК у больных злокачественными лимфомами.

Материалы и методы: В исследование включены 90 больных (45 женщин и 45 мужчин), медиана возраста 41 год (18–64 лет) (табл.1), из них 38 больных лимфомой Ходжкина, 13 – неходжкинскими лимфомами, 38 – множественной миеломой, 1 – острый промиелоцитарный лейкоз. Кондиционирование проводили по схемам алкеран 200 мг/м², ВеЕАС, СВV, цитарабин+мелфалан. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа (n = 45) пациенты, получающие пегилированную форму КСФ (ПЕГ-КСФ), 2-я группа (n = 45) пациенты, получающие непегилированную форму КСФ. Стимуляцию лейкопоэза начинали на Д+4. Г-КСФ вводили ежедневно в дозе 5 мкг/кг в день до выхода из агранулоцитоза (WBC 3,0 × 10⁹/л). ПЕГ-КСФ вводили однократно в дозе 6 мг (на Д+4).

Результаты и обсуждение: Сравнительный анализ использования КСФ и ПЕГ-КСФ проводился по следующим параметрам: возраст, число линий предтрансплантационной химиотерапии, количество трансплантированных CD34⁺ млн/кг, показатели восстановления гемопоэза, наличие инфекционных осложнений (нейтропеническая лихорадка), длительность госпитализации. Сравнительный анализ представлен в табл. 2. Значимые отличия были получены по скорости восстановления показателей лейкоцитов (у пациентов из группы ПЕГ-КСФ выход из агранулоцитоза регистрировался значительно раньше). Но в группе КСФ угнетение эритроидного ростка было значительно меньше. Достоверных различий по другим анализируемым параметрам не получено.

Заключение: При анализе применения пегилированной и непегилированной форм колониестимулирующих факторов существенных различий не выявлено. Необходимо проведение дальнейших исследований и экономического анализа для оценки преимуществ КСФ и ПЕГ-КСФ.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика больных

Показатель	Больные	
	абс.	%
Число больных в группе	90	
Возраст, медиана (диапазон), годы	41 (18–64)	
Мужчины	45	50
Женщины	45	50
Неходжкинские лимфомы, абс. (%)	13	14,5
Лимфома Ходжкина	38	42,2
Множественная миелома	38	42,2
Острый промиелоцитарный лейкоз	1	1,1

Таблица 2

Сравнительный анализ ПЕГ-КСФ и КСФ

Показатель	Группа КСФ	Группа ПЕГ-КСФ	t-знач.	p
Возраст, годы (медиана)	42	42	0,12	0,9
Количество трансплантированных CD34 ⁺ млн/кг, медиана	3	2	0,13	0,86
Дни агранулоцитоза (медиана)	7	8	-0,27	0,79
День (после ТГСК) выхода из агранулоцитоза (медиана)	11	10	2,11	0,03
День (после ТГСК) возникновения фебрильной нейтропении	4	5	-0,86	0,38
Пациенты с нейтропенической лихорадкой, абс. (%)	31(34,4%)	34(37,7%)	0,26	0,37
Дни тромбоцитопении ниже 20 × 10 ⁹ /л (медиана)	4	6	-1,11	0,27
Показатели максимального снижения гемоглобина	95	86	3,38	0,001
Число линий предтрансплантационной химиотерапии	2	2	-1,48	0,14
Длительность госпитализации	22	22	0,02	0,98

Казакова И.П., Райс Н.В., Моор Ю.В., Хальзов К.В.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, СОСТОЯЩИХ В РЕГИСТРЕ ГБУЗ НСО «НОВОСИБИРСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР КРОВИ»

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Краткое вступление: Число потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), зарегистрированных региональными российскими регистрами за последний год значительно увеличилось и составляет около 80000 человек, благодаря которым выполнено около 200 неродственных трансплантаций. Вместе с тем, существующий регистр не обеспечивает всех потребностей трансплантационных центров в донорах. Следовательно, широкое привлечение потенциальных доноров ГСК с учетом частоты встречаемости аллельных вариантов локусов HLA из разных регионов позволит обеспечить генетическую репрезентативность российского регистра и более высокую вероятность подбора неродственного донора для пациентов

Цель работы: Изучить генетические особенности потенциальных доноров ГСК, состоящих в регистре Новосибирского клинического центра крови (НКЦК)

Частота встречаемости HLA-аллелей в регистре доноров ГСК ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»

Локус	Аллельная группа	Частота, %	Локус	Аллельная группа	Частота, %
HLA-A	*01	22,4	HLA-C	*49	2,8
	*02	50,6		*50	2,6
	*03	26,1		*51	9,0
	*11	10,8		*52	4,3
	*23	4,5		*53	0,25
	*24	19,5		*55	2,25
	*25	11		*56	2,42
	*26	9,2		*57	5,4
	*29	2,1		*58	2,3
	*30	4,3		*67	0,08
	*31	5,1		*01	7,9
	*32	4,9		*02	11,7
	*33	4,9		*03	21,8
	*43	0,08		*04	24,6
	*66	1,8		*05	6,3
	*68	8,8		*06	20,3
	*69	0,5		*07	48,1
*74	0,08	*08	7,3		
HLA-B	*07	22,5	*12	24,4	
	*08	12,6	*15	4,7	
	*13	11,9	*16	1,75	
	*14	5,8	*17	5,3	
	*15	12,3	*01	26,3	
	*18	16,4	HLA-DRB1	*03	14,7
	*27	10,1		*04	19,8
	*35	20,4		*07	27,0
	*37	1,4		*08	7,8
	*38	7,6		*09	3,2
	*39	5,3		*10	1,6
	*40	11,8		*11	24,0
	*41	5,4		*12	5,4
	*42	0,2	*13	24,1	
*44	17,4	*14	3,75		
*46	0,5	*15	24,4		
*47	0,3	*16	8,75		
*48	1,0				

Материалы и методы: В исследование включено 1200 образцов крови, полученной от кадровых доноров НКЦК, добровольно вступивших в Регистр. HLA-типирование по локусам HLA-A, B, C, DRB1 проводили молекулярно-генетическими методами по технологии SSO (Sequence Specific Oligonucleotide) на автоматическом анализаторе MR.SPOT Processor с программой для интерпретации результатов HISTO MATCH, для разрешения неоднозначностей типирования использовали метод SSP (Sequence Specific Primer).

Результаты и обсуждение: В научной литературе имеются единичные данные о распространенности HLA-A, B, C, DRB1 – аллелей у российских доноров и больных, нуждающихся в трансплантации, что не позволяет сделать вывод о необходимости включения в российский регистр доноров, с определенными фенотипами. В НКЦК в 2014 г. началась работа по формированию регистра потенциальных доноров ГСК и изучению частоты встречаемости аллельных вариантов основных локусов HLA у доноров. Согласно полученным данным, наиболее часто встречающиеся аллельные варианты локуса HLA-A у новосибирских доноров, состоящих в Регистре, являлись HLA-A*02, -A*03, -A*01, -A*24, -A*25, -A*11 с частотой выявления 50,6; 26,1; 22,4; 19,5; 11 и 10,8% соответственно. Аллельный профиль наиболее распространенных аллельных вариантов локуса HLA-B являлись HLA-B*07, HLA-B*35, HLA-B*44, HLA-B*18 с частотой выявления 22,5; 20,4; 17,4 и 16,4%, соответственно. Подобные профили HLA-A, B характерны, по литературным данным, для жителей Северо-Западного региона и Самарской области. При ранжировании списка аллельных вариантов по локусу HLA-C у представителей новосибирского Регистра наиболее распространенными являлись HLA-C*04, HLA-C*12, HLA-C*03, HLA-C*06 с частотой выявления 24,6; 24,4; 21,8 и 20,3% соответственно. Сопоставить полученные данные с данными по локусу HLA-C не представляется возможным из-за отсутствия подобных данных в литературе. Среди аллельных вариантов локуса HLA-DRB1 наиболее часто встречались следующие варианты: HLA-DRB1*07 (27%), HLA-DRB1*01 (26,3%), с одинаковой частотой выявления аллелей HLA-DRB1*15, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*11, частота выявления которых составила 24%. Данное распределение аллельных вариантов локуса наиболее характерно для Костромской области. Также в ходе проведенных исследований, наряду с наиболее распространенными аллельными группами HLA, выявлены редкие варианты, такие как HLA-A*43, HLA-A*74, HLA-B*42, HLA-B*67, частота выявления которых у новосибирской популяции доноров менее составила 1%.

Заключение: Проведенные исследования показывают актуальность дальнейшего изучения разнообразия HLA-аллелей доноров ГСК, которая позволит расширить генетическое разнообразие российского регистра и обеспечить возможность подбора доноров ГСК для пациентов российских клиник, нуждающихся в трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

Кичигина М.Ю., Тумян Г.С., Демина Е. А., Зейналова П.А., Монин И.С.,
Якимович О.Ю., Тупицина Д.Н., Шихабова З.С.

ИНГИБИТОРЫ PD-1 В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМфомы ХОДЖКИНА

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

Краткое вступление: Самые большие сложности в современном лечении классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) представляют больные с рефрактерным течением болезни и с рецидивами после высокодозной химиотерапии (ВДХТ). Наиболее перспективным представляется применение нового класса моноклональных антител (МКА) – ингибиторов контрольных точек PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток/programmed cell death-1). Препараты этой группы (ниволумаб, пембролизумаб) блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 на активированных Т-лимфоцитах и его лигандами (PD-L1, PD-L2) на опухолевых клетках, моделируют противоопухолевый иммунный ответ.

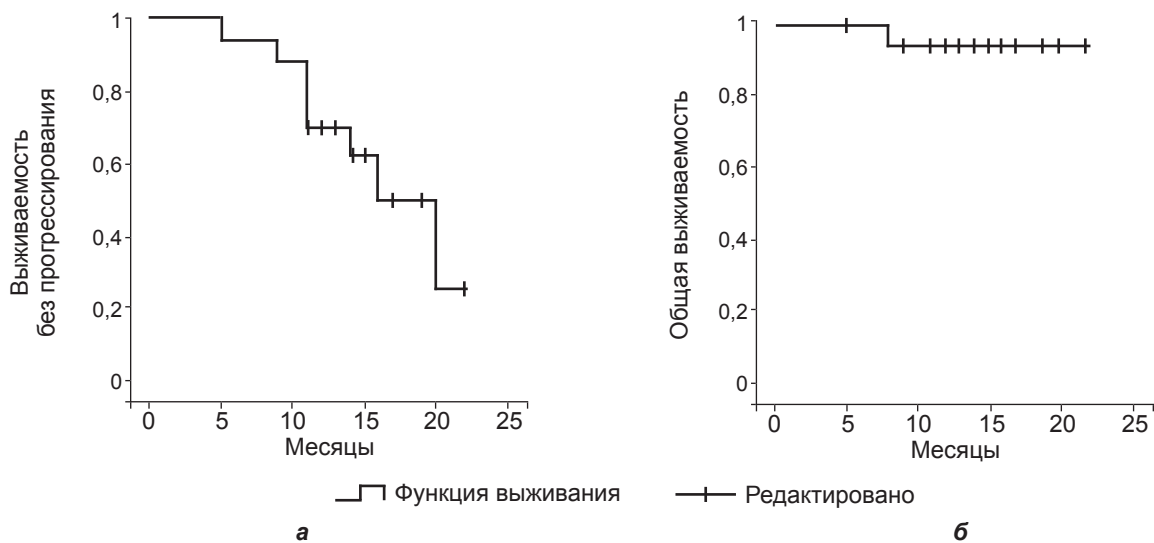
Целью анализа явилось изучение эффективности и безопасности применения ниволумаба у данной категории больных кЛХ.

Материалы и методы: По «программе раннего доступа» в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с декабря 2015 по сентябрь 2017 г. лечение Ниволумабом получили 18 больных с рецидивами или резистентным течением кЛХ. Медиана возраста 35 лет. Медиана линий терапии до применения ниволумаба составила 4 (2–8). Ранее 13 (72%) из 18 больным проводилась ВДХТ с аутоТГСК, 4 – не являлись кандидаты для ВДХТ, 3 получили лечение брентуксимаб вединином (1 больной ВДХТ с ауто-ТГСК и BV, 2 больных только BV). Статус по ECOG был преимущественно 2, у 3 больных – 3. Ниволумаб вводился в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования или реализации нежелательных явлений (НЯ). Медиана

числа курсов лечения 25 (1–44). Эффект терапии оценен у 17 больных, 1 больная была исключена из оценки в связи с развитием серьезных НЯ после первого введения.

Результаты и обсуждение: Лечение оказалось эффективным у 9 (53%) больных, из них полные ремиссии (ПР) достигнуты у 5(29%) больных. Стабилизация с медианой длительности эффекта 15 мес констатирована у 7, прогрессирование после 9 введений ниволумаба – у 1 больного. К сентябрю 2017г. живы 16 из 17 больных, у которых оценен эффект, из них без прогрессирования остаются 9, в том числе все 5 больных с ПР. От прогрессирования ЛХ умер 1 больной. При медиане наблюдения 18 (1–27) мес медиана выживаемости до прогрессирования составила 16 мес, общая выживаемость – 94%. Следует отметить, что у всех, кроме больного с прогрессированием и больной, снятой с лечения в связи с развитием НЯ, отмечено значительное клиническое улучшение и повышение общего статуса до ECOG 0-1. Из осложнений лечения отмечены *Herpes zoster* ($n = 1$), внебольничная пневмония ($n = 3$), транзиторное повышение уровня трансаминаз более 4 норм ($n = 1$). У 1 больной была серьезная иммуно-опосредованная реакция (демиелинизация) после первого введения ниволумаба, послужившая причиной отмены препарата.

Заключение: Иммунотерапия ингибиторами рецепторов PD-1 (ниволумаб) высокоэффективна при рецидивах и рефрактерных формах кЛХ, обладает умеренной токсичностью, однако, возможность развития иммуно-опосредованных реакций требует дальнейшего накопления материала и дополнительного внимания врача.



Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) больных с рецидивирующим и рефрактерным течением кЛХ, получивших лечение ниволумабом.

Комков А.Ю., Мирошниченкова А.М., Нугманов Г.А., Зеркаленкова Е.А, Апрелова Е.В., Панферова А.В., Попов А.М., Лебедев Ю.Б., Мамедов И.З., Ольшанская Ю.В., Масчан М.А.

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД МОНИТОРИНГА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗАХ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ МАССИРОВАННОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева;
ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова

Краткое вступление: Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – концентрация лейкоэмических клеток, оставшихся в костном мозге или периферической крови пациента после терапии. Уровень МОБ считается одним из важнейших прогностических показателей, определяющих как риск развития рецидивов, так и выбор схем дальнейшего лечения. К наиболее перспективным методам определения МОБ относят подходы на основе технологий массивированного секвенирования (NGS), которые способны обеспечить наибольшую чувствительность среди всех доступных на сегодня методов детекции МОБ.

Целью настоящего исследования является разработка высокочувствительного метода мониторинга МОБ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) с помощью таргетного массивированного секвенирования клональных перестроек генов иммуноглобулинов (Ig) и Т-клеточных рецепторов (TR).

Материалы и методы: Метод определения МОБ включает два этапа: инициальная детекция перестроек Ig и TR генов, специфичных для лейкоэмических клонов пациентов, и последующий мониторинг концентрации лейкоэмических клеток после терапии с помощью выявленных перестроек. Первый этап (инициальная детекция) – осуществляется в ходе 8 мультиплексных ПЦР перестроек локусов иммуноглобулинов (IgH, IgK, IgL) и Т-клеточных рецепторов (TRG, TRD и TRB) с последующим NGS-секвенированием полученных ампликонов. Выявление перестроек, специфичных для лейкоэмических клеток, происходит путем анализа их представленности в полученных репертуарах Ig и TR-генов в исследуемых образцах с помощью разработанной статистической модели. Второй этап (определение концентрации лейкоэмических клеток в ремиссии) – включает детекцию (с помощью таргетного секвенирования) выявленных ранее перестроек в серии биологических повторностей анализируемых образцов и определение абсолютного числа лейкоэмических клеток в этих образцах с помощью статистического принципа «цифровой

ПЦР». На первом этапе используется ДНК из клеток костного мозга пациентов в дебюте ОЛЛ, на втором этапе – ДНК из клеток костного мозга на 36-й день после начала терапии.

Результаты и обсуждение: Для данного исследования была собрана группа из 100 парных (до и после терапии) образцов костного мозга больных ОЛЛ в возрасте от 1 года до 10 лет. С помощью разработанного метода в инициальных образцах выявлено более 300 перестроек Ig и TR генов, характерных для лейкоэмических клонов пациентов. Для 40 больных из анализируемой когорты определен уровень МОБ как с помощью разработанного метода, так и с помощью наиболее распространенных в настоящее время методов мониторинга МОБ: многоцветной проточной цитометрии, ПЦР в режиме реального времени перестроек Ig/TR-генов и транскриптов химерных генов. Сравнительный анализ полученных данных показал высокую степень сходимости уровней МОБ, определенных всеми четырьмя методами для большинства образцов. Однако в ряде случаев разработанный метод продемонстрировал большую точность и чувствительность по сравнению с другими рассмотренными методами мониторинга МОБ.

Заключение: Предложенный метод удовлетворяет всем необходимым требованиям для определения уровней МОБ при ОЛЛ, включая: 1) высокую точность благодаря примененному методу количественного анализа и уникальности нуклеотидных последовательностей используемых маркеров; 2) чувствительность до 1 лейкоэмической клетки на миллион; 3) персонализированность благодаря используемым типам маркеров; 4) многоуровневую систему защиты от контаминации. Таким образом, данный метод в значительной степени превосходит существующие подходы, имеет высокий потенциал для автоматизации и внедрения в клинико-диагностическую практику в ближайшем будущем.

Работа поддержана грантом РНФ 17-75-10113.

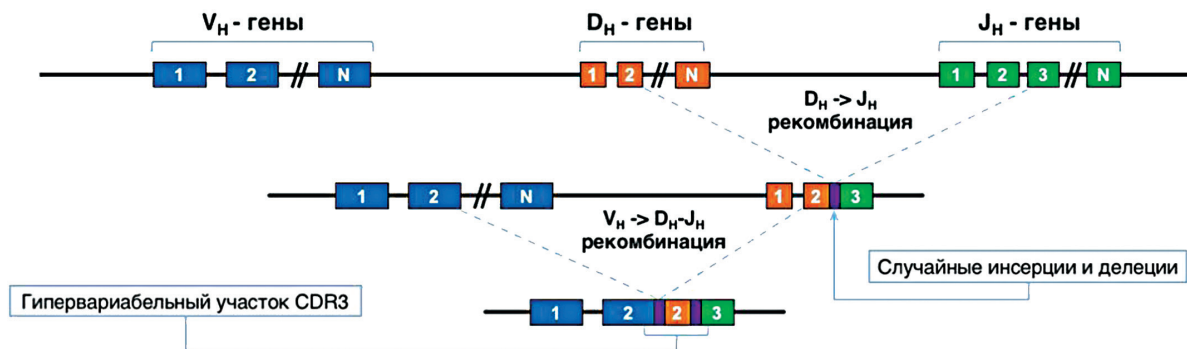


Рис. 1. Механизм образования перестроек генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.

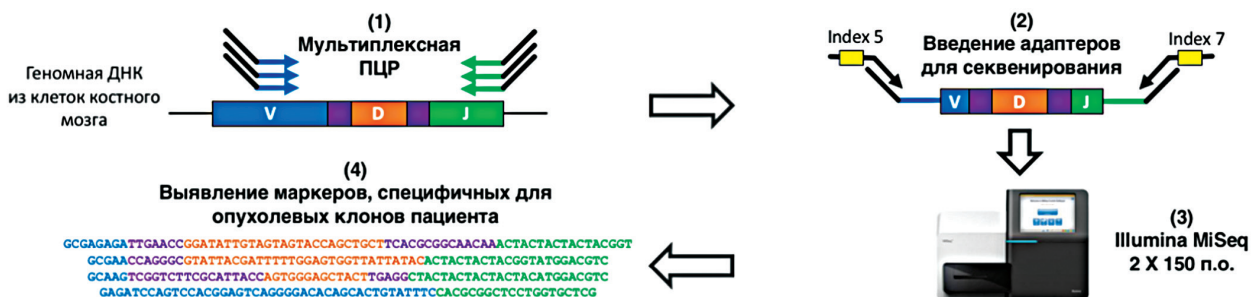


Рис. 2. Таргетное секвенирование перестроек генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов.

Кузьмина Е.П., Хамаганова Е.Г., Чапова Р.С.

ПЯТИЛОКУСНЫЕ ГАПЛОТИПЫ HLA A-B-C-DRB1-DQB1 В ПОПУЛЯЦИИ ОСЕТИН-ДОНОРОВ РЕГИСТРА СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Регистр потенциальных доноров костного мозга ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ на сегодняшний день включает около 3500 человек. Большая часть регистра представлена донорами, проживающими в Москве и области, самоопределившимися как русские. Однако в состав регистра также входят доноры других национальностей. В частности, жители Владикавказа, также включенные в регистр в качестве потенциальных доноров и являющиеся осетинами по национальности. Осетины – уникальная этническая группа со специфическим этногенезом, поэтому оценка их иммуногенетического профиля, как одной из популяций Северного Кавказа, входящей в состав регистра, представляет особый интерес.

Цель работы: Оценить частоты встречаемости пятилокусных гаплотипов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 и HLA-DQB1 у осетин – доноров регистра.

Материалы и методы: В исследование были включены 127 потенциальных доноров костного мозга регистра ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ, проживающих в г. Владикавказ и являющихся осетинами в третьем поколении. Материал для исследования – венозная кровь. Выделение ДНК – наборы Blood DNA Extraction Kit (NorDiag, Норвегия). Типирование – PCR-SSO на платформе Luminex с использованием наборов Lifecodes HLA-A/B/C/DRB1/

DQA1,DQB1 SSO Typing Kit (Immucor, США). Статистическая обработка – программа Arlequin 3.5.

Результаты и обсуждение: Согласно закону Харди–Вайнберга популяция осетин находится в состоянии равновесия, за исключением локуса DQB1, что скорее связано с немногочисленной выборкой. Было выявлено 138 вариантов гаплотипов. В исследуемой группе чаще всего встречается гаплотип A*30-B*49-C*07-DR*13-DQB*06. Частота его 0,091 (9,1%) от общей выборки (см. таблицу), это отличительная черта осетинской популяции особенно в сравнении с донорами регистра, самоопределившимися как русские, где самым частотным является A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*03 (Хамаганова Е.Г., 2017). Среди мировых популяций A*30-B*49-C*07-DR*13-DQB*06 встречается у греков (0,132%), итальянцев (0,129%), испанцев (0,09%) и румын (0,041%) однако с гораздо меньшей частотой, чем у осетин (Allele Frequencies). Следующий по частоте A*03-B*07-C*07-DR*15-DQB*06, встречается у 3,9% осетин. Среди доноров регистра (русских) этот гаплотип также является вторым по частоте (2,6%) и довольно распространен среди европейцев. Далее с частотой 3,1% следует гаплотип A*02-B*51-C*16-DR*11-DQB*03. Данный гаплотип, в отличие от первых двух, более всего характерен для азиатских популяций, таких как курды Ирака (1,1%) и турки (0,44%). Четвертый по частоте у осетин A*32-B*08-C*07-DR*03-DQB*02 – 2,8%, который также встречается преимущественно среди европейцев. Далее по частоте идут A*23-B*50-C*06-DR*03-DQB*02, A*01-B*49-C*07-DR*11-DQB*03 и A*01-B*08-C*07-DR*03-DQB*02 встречаются в 2% случаев. С меньшими частотами A*01-B*49-C*07-DR*11-DQB*03 можно обнаружить у итальянцев (0,4%) и турок (0,012%), а гаплотип A*23-B*50-C*06-DR*03-DQB*02 в популяции румын (0,284%), англичан (0,2%) и турок (1,99%). A*01-B*08-C*07-DR*03-DQB*02 является наиболее частотным среди основных европейских популяций, и среди русских доноров регистра определяются в 4% случаев. Следующие 3 гаплотипа встретились в нашем исследовании с частотой 1,6% - A*26-B*44-C*02-DR*01-DQB*05, A*02-B*51-C*07-DR*13-DQB*06, A*02-B*18-C*07-DR*07-DQB*02.

Заключение: Таким образом, популяция осетин представляет собой уникальную этническую группу, сочетающую в себе черты как азиатских, так и европейских популяций и обладающую своими индивидуальными особенностями. Присутствие в регистре доноров с гаплотипами, характерными для осетин, повышает вероятность нахождения неродственного донора для пациентов из этого региона и пациентов с редкими HLA-генотипами.

Частоты основных гаплотипов
HLA A-B-C-DRB1-DQB1 среди осетин

Гаплотип	Частота в долях, (2n = 254)	Количество случаев выявленного гаплотипа
A*30-B*49-C*07-DR*13-DQB*06	0,091	23
A*03-B*07-C*07-DR*15-DQB*06	0,039	9
A*02-B*51-C*16-DR*11-DQB*03	0,031	8
A*32-B*08-C*07-DR*03-DQB*02	0,028	7
A*23-B*50-C*06-DR*03-DQB*02	0,020	5
A*01-B*49-C*07-DR*11-DQB*03	0,020	5
A*01-B*08-C*07-DR*03-DQB*02	0,020	5
A*02-B*18-C*07-DR*07-DQB*02	0,016	4
A*02-B*51-C*07-DR*13-DQB*06	0,016	4
A*26-B*44-C*02-DR*01-DQB*05	0,016	4

Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Яковлева Е.В. Горбатенко С.А., Тапега Т., Лаврова П.С., Орел Е.Б., Двирнык В.Н., Гурия Г.Т. Васильев С.А., Зозуля Н.И.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ: БОЛЕЗНЬ ХАГЕМАНА И МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Болезнь Хагемана (БХ) – редкая наследственная коагулопатия развивающаяся в результате дефицита фактора свертывания крови XII (FXII). Уникальностью FXII является то, что он участвует как в инициации каскада свертывания, так и фибринолитической системы. Поэтому, несмотря на дефицит фактора свертывания, БХ относится к тромбофилическим состояниям. В сочетании с наследственной мутацией фактора свертывания V (FV Leiden) риски развития тромботических осложнений значительно увеличиваются.

Цель работы: Изучение состояния гемостаза у больной БХ в сочетании FV Leiden во время беременности, контроль проводимой антикоагулянтной профилактики.

Материалы и методы: Мы исследовали плазму пациентки 32 лет с БХ (дефицит FXII менее 1%, мутация FXII с.-4 С>Т в гетерозиготном состоянии) с сочетанием с гетерозиготной FV Leiden во время 3-й беременности. В анамнезе 1 замершая беременность на раннем сроке и 1 роды, беременность протекала на фоне антикоагулянтной терапии. Пациентке была назначена терапия эноксапарин натрия 0,4 мл каждые 12 ч. Забор кро-

ви проводился в 6, 8, 13, 16, 23, 27, 32, 37 нед беременности (н.б.). Забор крови осуществлялся через 3 ч после инъекции эноксапарина натрия в дозе 0,4 мл. Исследовали следующие параметры гемостаза: D-димер, анти-Ха-активность, FXII, FXII-зависимый фибринолиз, активность фактора Виллебранда (vWF), фактор свертывания крови VIII (FVIII), АЧТВ, протромбин по Квику, фибриноген, гемограмма. Также исследовали интегральные тесты – тромбоэластограмма (ТЭГ) и тромбодинамика (ТД).

Результаты и обсуждение: При исследовании ТЭГ на протяжении всей беременности через 3 ч после инъекции эноксапарина натрия 0,4 мл отмечалась изолиния. Результаты остальных исследований представлены в **таблице**.

Заключение: Ведение беременности при сочетанной коагулопатии: болезнь Хагемана и мутация Лейден необходимо осуществлять на фоне профилактической антикоагулянтной терапии. Требуется тщательный мониторинг проводимой терапии. Использование интегральных тестов позволяет комплексно анализировать разнонаправленные сдвиги гемостаза.

Динамика лабораторных данных

Параметр	Неделя беременности							
	6-я	8-я	13-я	16-я	23-я	27-я	32-я	37-я
АЧТВ, с	130	Более 300	200	89,6	235	348	Более 300	150
FXII, %	1,9	5,4	5,3	7,2	14,3	17,6	2,1	18,4
FXIIa-зависимый фибринолиз, мин	170	105	120	280	190	270	210	50
Фибриноген, г/л	2,5	2,7	3,2	4,1	3,8	2,7	4,1	4,6
Протромбин по Квику, %	81	84	81	85	84	88	80	94
FVIII, %	114	163	159	177	181	206	199	287
vWF, %	63	59	105	125	62	75	148	289
Анти-Ха-активность, ЕД/мл	0,48	0,48	0,41	0,41	0,35	0,5	0,51	0,36
D-димер, нг/мл	91	80	157	276	392	-	580	581
Тромбоциты, тыс/мкл	357	321	283	297	307	318	258	211
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	12	10,9	12,4	11	13,8	11,4	11,4	12,3

Куртов И.В., Шамина М.С., Кузнецова Ю.В., Никулина Н.А., Степанова Т.Ю., Давыдкин И.Л.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТРОМБОФИЛИЯХ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ

Краткое вступление: В настоящее время важная роль в неудачах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в осложнениях беременности и бесплодии неясного генеза принадлежит тромбофилии. Сегодня низкомолекулярные гепарины, а также другие способы лечения гиперкоагуляционного синдрома, широко используются в повышении эффективности ЭКО у пациенток с тромбофилией.

Цель работы: Целью нашего исследования было определение целесообразности использования низкомолекулярных гепаринов и никотиновой кислоты, как средства стимулирующего фибринолиз, при планировании беременности в естественном цикле у женщин с гиперкоагуляционным синдромом при исключении других причин бесплодия.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 40 женщин с гиперкоагуляционным синдромом, диагностированным по повышению уровня D-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в крови. Сроки первичного бесплодия составили от 2 до 10 лет. У 22 женщин в анамнезе были неудачные попытки ЭКО. Были исключены из исследования женщины с хромосомными aberrациями, анатомическими дефектами и тяжелыми эндокринными расстройствами, также был исключен мужской фактор бесплодия. Методы исследования включали определение показателей гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз, тромбиновое время, уровень

протеина С, протеина S, антитромбина III, плазминогена, содержание фактора VIII, фактора IX, фактора Виллебранда, гомоцистеин, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов под действием индукторов, таких как АДФ и коллаген, уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа, D-димер, РФМК. Методом полимеразной цепной реакции выявляли генетические полиморфизмы свертывания крови: полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) C677T, метионинсинтазы редуктазы MTRR Ile22Met, G20210A гена протромбина, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора ITGB3 Leu33Pro, фибриноген 455G/A, FV Лейден Arg506Gln.

Результаты и обсуждение: При исследовании системы гемостаза у обследуемых наблюдались различные комбинации генетических полиморфизмов свертывающей системы крови, у 1 пациентки также однократно были выявлены циркулирующие

антитела к кардиолипину. У 35 (87,5%) больных выявлен полиморфизм ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, из них у 28 – гомозиготный вариант, увеличение ингибитора активатора плазминогена 1-го типа было выявлено у 17 пациенток. Все пациентки использовали в комплексном лечении эноксапарин парентерально и никотиновую кислоту внутрь в естественном цикле, в течение не менее 6 циклов или до наступления беременности. Из 40 женщин, включенных в исследование, у 8 с выявленным полиморфизмом PAI-1 наступила беременность в течение первых 3–6 циклов, в дальнейшем закончившаяся рождением здоровых детей.

Заключение: Таким образом, применение эноксапарина и никотиновой кислоты на этапе прегравидарной подготовки, при исключении других причин бесплодия, способствует, в ряде случаев, наступлению беременности в естественном цикле у женщин с тромбофилиями, обусловленными патологией системы фибринолиза.

Лихачева Е.А., Кумскова М.А., Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Горгидзе Л.А.,
Махиня С.А., Шутов С.А., Зозуля Н.И.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Разработка оптимальных режимов заместительной терапии концентратами фактор VIII (FVIII) + фактор Виллебранда является одной из главных задач оказания специализированной помощи пациентам с болезнью Виллебранда (БВ).

Цель работы: Модификация доз и режимов назначения концентратов факторов в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы: Включено 20 пациентов с БВ. Диагностический алгоритм выполнялся в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями. Характеристика пациентов: 1-й тип БВ – 10 (50%), 2-й тип БВ – 2 (10%), 3-й тип БВ – 8 (40%) пациентов; средний возраст 41 (25–71) год, средняя масса тела 67 (52–90) кг, пол м/ж 7/13. Тяжелый фенотип наблюдался у 50% пациентов со средней частотой геморрагических эпизодов 3–4 раза в месяц. 11(55%) из 20 больных были старше 40 лет. Применяли концентраты с соотношением VWF/FVIII 2,4/1; VWF/FVIII 0,9/1; VWF/FVIII 0,5/1. Индивидуально подобранная гемостатическая терапия концентратами назначалась би пациентам при следующих оперативных вмешательствах: холецистэктомия, протезирование митрального клапана, резекция яичников, секторальная резекция молочной железы, гистероскопия с биопсией шейки матки, удаление базалиомы кожи затылочной области головы. Этим пациентам проводилось фармакокинетическое исследование.

Результаты и обсуждение: Выявлены коморбидные состояния у 11 из 20 пациентов: заболевания пищеварительного тракта у 4(20%), онкологические заболевания у 2(10%), аутоиммунные заболевания у 2(10%), кардиальная патология у 2 (10%), заболевания нервной системы у 1 (5%). Инфицирова-

ны вирусом гепатита С 7(35%) из 20 больных. Учитывая риски возможных тромботических осложнений пациенты с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями получали лечение по необходимости со средней дозой 15–25 МЕ/кг. Четыре пациента с рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями получали лечение в профилактическом режиме 40 МЕ/кг 2 раза в неделю. Нагрузочные дозы концентратов FVIII + фактор Виллебранда в среднем составляли 50 МЕ/кг при полостных операциях и 30–40 МЕ/кг при малых операциях. Режимы дозирования основывались на результатах фармакокинетического исследования в периоперационный период. Геморрагических или тромботических осложнений не было. Пациенту 66 лет с легким течением БВ 1-го типа, комбинированным митральным пороком сердца, аортальным стенозом, недостаточностью трикуспидального клапана, легочной гипертензией, мерцательной аритмией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа выполнено протезирование митрального клапана биопротезом с применением АИК. (ФГБУ Институт трансплантации им. В.И.Шумакова). В периоперационном периоде гемостатическая терапия выполнялась концентратом VWF/FVIII 0,5/1. Дозы препарата были снижены на 1/3 от стандартных. В послеоперационном периоде антикоагулянтная терапия проводилась в полном объеме при сохранении активности FVIII более 20% без проведения регулярной профилактической заместительной терапии концентратами FVIII+ фактор Виллебранда.

Заключение: Обоснованная коррекция гемостатической терапии концентратами FVIII+ фактор Виллебранда позволяет избежать осложнений у больных различными клиническими фенотипами БВ и коморбидными состояниями.

Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С.,
Мисюрина А.Е., Ковригина А.М., Кравченко С.К.

МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОМА СЕРОЙ ЗОНЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Введение. Медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) или В-клеточная лимфома неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) и классической лимфомой Ходжкина (ЛХ) была выделена в отдельную нозологическую группу в классификации ВОЗ (2008 г.) на основании иммуноморфологических характеристик. Морфоиммунологическая диагностика данного вида лимфомы подчас может представлять трудности, особенно в случаях метакронно возникших опухолей, когда иммунофенотип первичной медиастинальной В-ККЛ или ЛХ в дебюте заболевания не вызывает сомнений. В мировой онкогематологической практике не разработан единый подход лечения МЛСЗ, применяются протоколы лечения как для диффузной В-ККЛ, так и для ЛХ. МЛСЗ характеризуется более высокой частотой развития рецидивов и прогрессирования заболевания.

Цель – охарактеризовать клинические особенности МЛСЗ, оценить эффективность терапии больных МЛСЗ.

Характеристика больных. В ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ в период с 2007 по 2017 гг. из 170 больных В-клеточной лимфомой с первичным вовлечением средостения у 13 (7,6%) установлен диагноз МЛСЗ, 157

(92,3%) – первичная медиастинальная В-ККЛ (согласно классификации ВОЗ). Медиана возраста больных МЛСЗ составила 31 (19–45) год, соотношение ж:м 8:5 повышение концентрации лактатдегидрогеназы выявлено у 9 (69%) больных из 13, bulky mediastinal disease у 10 (77%).

Результаты. Полная ремиссия заболевания после 1-й линии терапии у 7 (54%) из 13 больных достигнута полная ремиссия заболевания, 2-й линии терапии у 4(31%), 1 (8%) больной имел первично резистентное течение заболевания. В настоящий момент 12 из 13 больных живы, 11 больных находятся в полной ремиссии заболевания. Медиана наблюдения за больными МЛСЗ составила 24 мес. Результаты терапии представлены в **таблице**.

Заключение: В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-ККЛ и классической лимфомой Ходжкина (медиастинальная лимфома серой зоны) является типом лимфомы, характеризующейся высокой частотой прогрессирования заболевания. В случаи достижения частичной ремиссии заболевания после индукционных курсов полихимиотерапии целесообразно выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови.

Результаты терапии МЛСЗ

Терапия 1-й линии	Результат терапии	Терапия 2-й линии	Результат терапии	ОВ, мес
BEACOPP-14 № 6	Прогрессия	R-DHAP № 3, ауто-ТГСК	Прогрессия	24
MACOP-B, Dexa-BEAM №2	Прогрессия	R-GIMOX № 3/R-HMA № 3, ауто-ТГСК	Полная ремиссия	67 +
R-m-NHL-BFM-90 № 2, R-EPOCH №4	Полная ремиссия	–	–	66 +
R-m-NHL-BFM-90 № 6	Частичная ремиссия	R-DHAP № 2, ауто-ТГСК	Полная ремиссия	27 +
R-EPOCH № 1	Прогрессия	BEACOPP-14 № 6	Полная ремиссия	28 +
R-DA-EPOCH № 6	Полная ремиссия	–	–	24 +
R-DA-EPOCH № 6, R-DHAP № 2, ауто-ТГСК	Полная ремиссия	–	–	16 +
R-DA-EPOCH № 6	Частичная ремиссия	R-DHAP №2, ауто-ТГСК	Полная ремиссия	16 +
R-DA-EPOCH № 6	Полная ремиссия	–	–	49 +
R-DA-EPOCH № 4, R-DHAP № 2, ауто-ТГСК	Полная ремиссия, поздний рецидив	–	–	16 +
R-DA-EPOCH №6	Полная ремиссия	–	–	15 +
R-BEACOPP-14 № 6	Полная ремиссия	–	–	6 +
R-DA-EPOCH	Лечение не завершено	–	–	2 +

Примечание. Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичная гемопоэтических стволовых клеток крови.

Миролюбова Ю.В., Стадник Е.А., Стругов В.В., Андреева Т.О., Вирц Ю.В.,
Никулина Т.С., Толстопятова Е.В., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю.

МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ – РАННИЙ ОТВЕТ КАК ПРЕДИКТОР ХОРОШЕГО ПРОГНОЗА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Институт гематологии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Для общепринятых схем химиотерапии FC, FCR, BR доказано, что МОБ-статус является предиктором общей и беспрогрессивной выживаемости. По данным литературы больные, достигшие МОБ-негативного статуса после первых 3 курсов химиотерапии, имеют длительную беспрогрессивную выживаемость (БПВ), и, возможно, не нуждаются в продолжении терапии.

Цель работы: Проанализировать БПВ у больных в зависимости от уровня МОБ после 3-го и 6-го курса стандартной иммунохимиотерапевтической схемы BR в 1-й линии терапии.

Материалы и методы: С 2012 по 2015 г в исследование включено 202 пациентов с критерияльно верифицированным диагнозом ХЛЛ и наличием показаний для начала терапии согласно рекомендациям iwCLL (Hallek et al., 2008). У 108 больных с полным или частичным ответом определен уровень МОБ после 3-го и после 6-го курса терапии. Всем больным проведена стандартная ХТ в режиме BR (ритуксимаб 375 мг/м² → 500 мг/м² 1 день, бендамустин 90 мг/м² 2 дня, 6 курсов по 28 дней).

МОБ оценивали в костном мозге методом 4-цветной проточной цитометрии по Rawstron и соавт, 2007.

Результаты и обсуждение: Из 109 проанализированных больных МОБ-негативности после 3 курса достигли 13 (12%), а после 6 курса – 37 (34%) больных. При анализе БПВ достоверно лучшие показатели были у больных, достигших полной эрадикации МОБ после 3 курса терапии, в отличие от больных с персистенцией МОБ, независимо от уровня остаточного опухолевого клона.

Заключение: При анализе БПВ больных ХЛЛ в зависимости от скорости достижения МОБ-негативности было выявлено, что больные с полной и частичной ремиссией, достигшие МОБ-негативности после 3 курса терапии имеют наиболее благоприятные показатели БПВ. Персистенция МОБ после 3-го курса терапии снижает БПВ, независимо от уровня остаточного опухолевого клона. Эта зависимость может быть предпосылкой для клинических рекомендаций определения МОБ после 3 курса с целью индивидуализации терапии.

Мисюрин В.А., Мисюрина А.Е., Калениченко Д.В., Рудакова А.А., Тихонова В.В.,
Финашутина Ю.П., Лыжко Н.А., Солопова О.В., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Каримова Е.А.,
Толстых Т.Н., Маврина Е.С., Яцков К.В., Барышникова М.А., Мисюрин А.В.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ PRAME С ИММУНОФЕНОТИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва;
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, Москва;
ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной
медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», Москва;
Городская клиническая больница №52, Москва.

Краткое вступление: Согласно современным представлениям, активность раково-эмбрионального гена PRAME при солидных опухолях связана с неблагоприятным прогнозом. При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) PRAME ассоциирован с лучшими параметрами выживаемости и ответом на терапию. Актуальной представляется задача по сопоставлению уровня экспрессии PRAME с особенностями иммунофенотипа ОМЛ, имеющими прогностическое значение. Не разрешен также вопрос о причинах экспрессии PRAME у больных ОМЛ, так как неизвестны сигнальные пути, активирующие данный ген. Возможными активаторами экспрессии могут быть PHF8 и NFkB2, так как в промоторе PRAME находятся места для связывания данных транскрипционных факторов.

Цель работы: Сопоставить экспрессию гена PRAME с иммунофенотипическими характеристиками ОМЛ и активностью генов PHF8 и NFkB2.

Материалы и методы: Для исследования был собран 41 образец костного мозга первичных больных ОМЛ; м:ж 20:21, медиана возраста 56 (39–67) лет. 3 больных имели вариант M0 по классификации FAB, 12 больных – M1, 10 больных – M2, 13 больных – M4, 2 больных – M5 и 1 больной – M6. Из бластных клеток была выделена мРНК для оценки уровня экспрессии генов PRAME, PHF8 и NFkB2. Для доказательства связи экспрессии гена PRAME с иммунофенотипическими особенностями бластных клеток и активностью генов PHF8 и NFkB2 применялся метод логистической регрессии.

Результаты и обсуждение: Методом пошаговой селекции были выбраны признаки, с которыми имел наибольшую связь уровень экспрессии PRAME. Высокий уровень экспрессии PRAME связан с меньшим количеством бластных клеток ($p = 0,0021$), меньшим уровнем экспрессии CD117 ($p = 0,0021$), CD14 ($p = 0,0276$) и HLA-DR ($p = 0,0495$) Уровень экспрессии CD34, CD11c и CD13 а также лимфоидных антигенов CD2, CD4, CD5, CD7 и CD19 имел тенденцию к большим значениям в случае экспрессии PRAME ($p > 0,05$ для всех факторов). Активность CD56 не различалась у PRAME-позитивных и PRAME-негативных больных ($p = 0,4$). Кроме этого, активность PRAME не зависела от типа лейкоза по FAB-классификации ($p = 0,44$). Уровень экспрессии транскрипционного фактора NFkB2 прямо коррелировал с уровнем экспрессии PRAME ($p = 0,0369$). Уровень экспрессии PHF8 был незначимо увеличен у PRAME-экспрессирующих больных ($p = 0,2726$).

Заключение: Нами было установлено, что активность PRAME у больных не зависела от степени зрелости лейкозных клеток. При этом у PRAME-экспрессирующих больных наблюдалось меньшее количество лейкозных клеток и меньший уровень экспрессии CD117, ответственного за пролиферацию клеток. Это может объяснить прогностическое благоприятное влияние PRAME при ОМЛ. Корреляция экспрессии NFkB2 и PRAME подтвердила предположение о том, что активность сигнального пути NFkB может быть причиной экспрессии PRAME у больных ОМЛ.

Мисюрина А.Е., Кравченко С.К., Пластинина Л.В., Нестерова Е.С., Магомедова А.У., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Бабаева Ф.Э., Барях Е.А., Воробьев А.И.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ Фолликулярной Лимфомы С РЕАРАНЖИРОВКАМИ С-МЫС, BCL-2 И/ИЛИ BCL-6

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва
 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва;
 Городская клиническая больница № 52, Москва

Краткое вступление: Появление вторичного онкогенного события – реаранжировки с участием локуса гена с-МЫС у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) предрасполагает к гистологической трансформации и агрессивному течению заболевания. Подходы к лечению ФЛ с реаранжировками локусов генов с-МЫС, BCL-2 и/или BCL-6 четко не определены, наиболее часто применяется R-СНОР-21, что связано с высокой частотой неудач лечения.

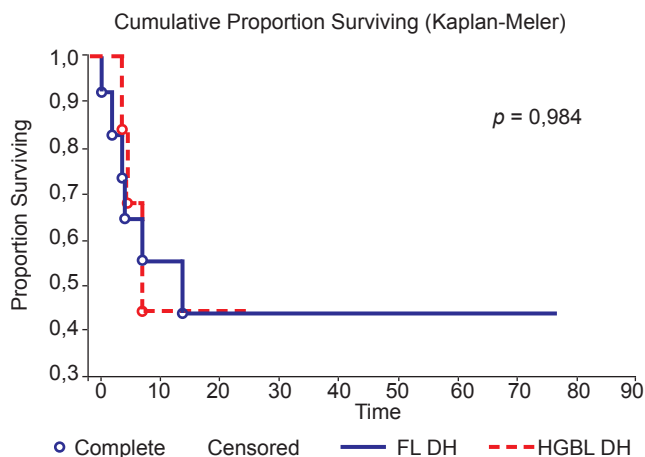
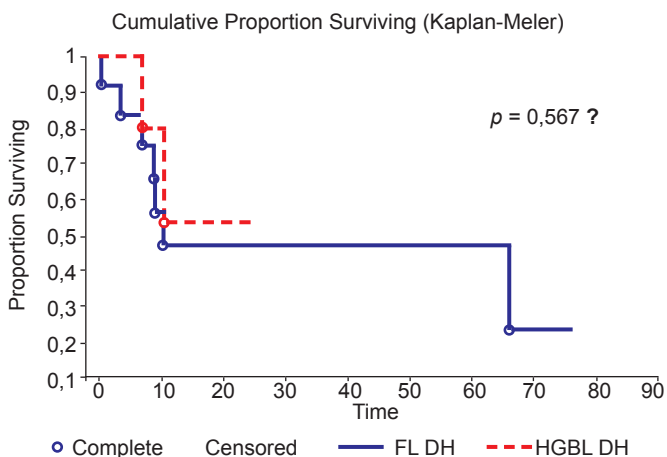
Цель работы: Сопоставить клинические характеристики и результаты терапии больных ФЛ с реаранжировками локусов генов с-МЫС, BCL2 и/или BCL6 и больных В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности – high-grade B-cell lymphoma (HGBL), double-hit (DH).

Материалы и методы: Мы проанализировали данные наблюдения за 6 больными ФЛ DH и 12 больными HGBL DH (группа сравнения). Двое больных ФЛ DH имели гистологические признаки трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (В-ККЛ), 2 – 3А цитологический тип опухоли с бластоидной морфологической картиной и 2 – ФЛ 3В. Медиана наблюдения за больными составила 10 (1–76) мес. Группы больных ФЛ DH и HGBL DH не имели значимых различий по возрасту, соотношению мужчин и женщин. В обеих группах большинство больных имели ECOG \geq 2, III–IV стадию заболевания по Ann-Arbor, высокую частоту вовлечения экстранодалных областей (свыше 80%), вовлечения костного мозга (40–55%), высокую активность ЛДГ. У больных HGBL DH уровень экспрессии Ki-67 был значимо выше, чем у больных ФЛ – 93 (80–100) % против 70 (35–80)%; $p = 0,0037$. В качестве лечения была выбрана пациент-адаптированная тактика: 1-я линия терапии – R-DA-EPOCH, применяемые в терапии HGBL DH, далее в зависимости от противоопухолевого ответа после 4 курсов лечения проводилась либо

консолидация еще 2 курсами R-DA-EPOCH (в случае полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР)), либо терапия 2-й линии – 2 курса R-DHAP с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Результаты и обсуждение: Одна больная ФЛ 3А достигла ПР после 6 курсов R-DA-EPOCH, у другой отмечена стабилизация заболевания после 4 R-DA-EPOCH, далее проведено 3 R-DHAP, достигнута ПР, далее выполнена консолидация ауто-ТГСК. У больного с крупноклеточной трансформацией ФЛ достигнута ЧР после 6 курсов R-DA-EPOCH, после 2 R-DHAP отмечено прогрессирование лимфомы, пациент умер через 12,4 мес от начала терапии. Один больной ФЛ 3В достиг ЧР после 6 курсов R-DA-EPOCH, далее планируется проведение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. Двум больным проведена терапия R-СНОР-21: у больного с локальной стадией ФЛ 3В достигнута ПР, у больной крупноклеточной трансформацией ФЛ отмечено быстрое прогрессирование заболевания, окончившееся фатально. Общая и безрецидивная выживаемость больных ФЛ DH не превышала таковую у больных HGBL 9 (4,6–23,8) мес против 12 (0,6–76,1) мес; $p = 0,59$; 7,2 (3,8–23,8) против 7,5 (0,3–76) мес; $p = 0,98$.

Заключение: ФЛ с реаранжировками с-МЫС, BCL-2 и/или BCL-6 характеризуется таким же агрессивным клиническим течением, как и HGBL DH, шансы на успех лечения выше при отсутствии признаков крупноклеточной трансформации ФЛ. Больные ФЛ с реаранжировками с-МЫС, BCL-2 и/или BCL-6 нуждаются в проведении более интенсивного лечения, нежели R-СНОР-21. Мы полагаем, что эффективным может быть протокол R-DA-EPOCH с дальнейшей высокодозной терапией и ауто-ТГСК в случае отсутствия полной ремиссии в результате терапии 1-й линии.



Михайлов И.А., Нестерова О.Ю., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.

ПОЛНОЭКЗОМНЫЕ ДЕЛЕЦИИ ГЕНА ABL1 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ КАК ФАКТОР РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ

Лаборатория молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
Факультет фундаментальной медицины ФБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», Москва

Краткое вступление: Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – это миелопролиферативное заболевание, причина которого – появление Ph-хромосомы в результате реципрокной транслокации (9;22). Формируется химерный ген BCR-ABL и соответствующий белок-тирозинкиназа с резко усиленной активностью, запускающая пролиферацию и опухолевую трансформацию клеток. Появление ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) произвело революцию в терапии ХМЛ. Тем не менее, у части пациентов развивается вторичная резистентность. Точечные мутации являются главной причиной резистентности к ИТК, но остается малоизученной роль делеций и инсерций в ее формировании.

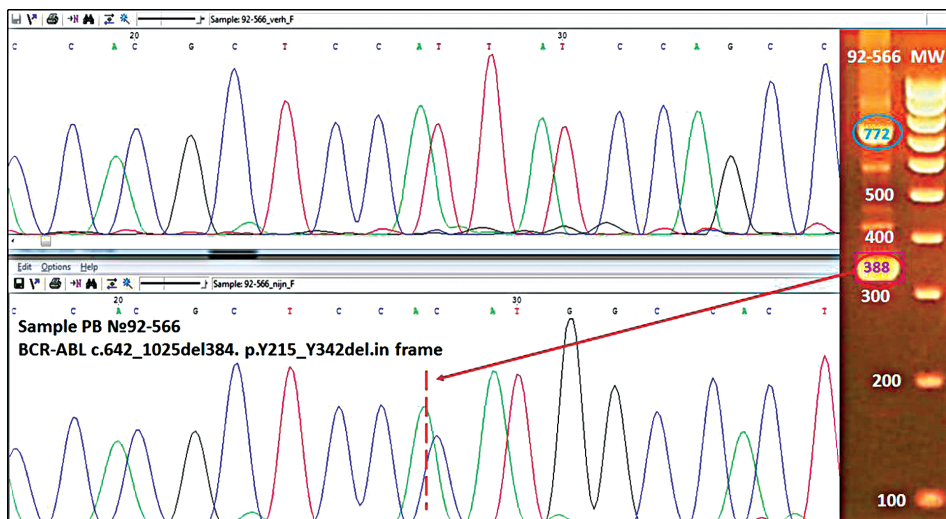
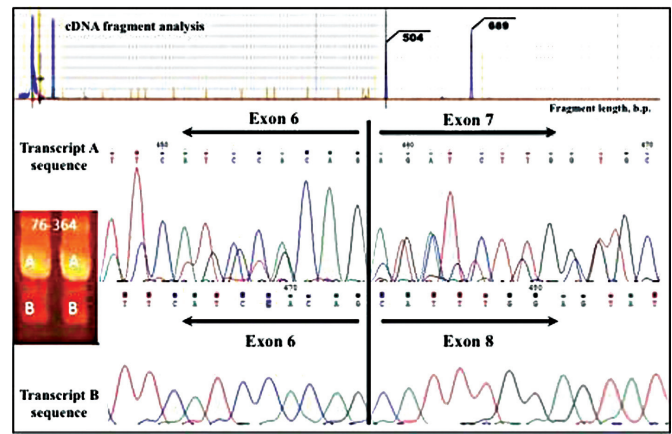
Цель работы: Изучить влияние наличия полноэкзомных делеций гена ABL1 на формирование резистентности к ИТК у больных ХМЛ.

Материалы и методы: Выделение ядродержащих клеток проводилось лизирующим буфером из образцов крови 82 больных ХМЛ (33 мужчины и 49 женщин; возраст 24–80 лет). После центрифугирования из супернатанта выделялась тотальная РНК (набор реагентов РИБО-золь-Д). Обратная транскрипция проводилась с использованием набора РЕВЕРТА-Л в ПЦР-амплификаторе. Далее проводили ПЦР в два этапа; затем проводили электрофорез ПЦР-продукта в 1,5% агарозном геле, элюцию из геля, постановку сиквенсовой реакции и прямое секвенирование по Сенгеру. Для измерения количества кДНК мутантных клонов был поставлен фрагментный анализ.

Результаты и обсуждение: После секвенирования были отобраны кДНК пациентов с подозрением на делецию экзона 7. Фрагментный анализ с праймерами на район делеции выявил ее наличие у 32 из 82 больных (15 чувствительных и 17 резистентных к терапии ИТК). Для определения направления клональной эволюции у пациентов с делецией провели секвенирование и фрагментный анализ более ранних образцов кДНК. У одного из пациентов в транскрипте с делецией была обнаружена ранее не описанная точечная мутация p.E282Q, при этом мутация не была обнаружена в транскрипте нормальной длины. Еще у одного резистентного к терапии ИТК пациента была обнаружена ранее не описанная делеция c.642-1025del384 (p.Y215-Y342del.in frame), при этом других возможных факторов резистентности не обнаружено. Данная делеция полностью захватывает 6-ой экзон и часть 7-ого экзона гена ABL1, что приводит к формированию

преждевременного стоп-кодона. Синтез белка с подобной мРНК может приводить к формированию дефектных форм белка ABL1 без тирозинкиназной активности.

Заключение: Клинический случай сочетания делеции 7 экзона с новой точечной мутацией противоречит теории, согласно которой вариант мРНК с этой делецией является результатом протекания альтернативного сплайсинга. Следовательно, можно предположить, что делеция 7 экзона способна вносить собственный вклад в формирование резистентности к ИТК. Впервые описанная нами делеция c.642-1025del384 также может рассматриваться как фактор резистентности. Таким образом, полноэкзомные делеции гена ABL1 могут являться важными прогностическими маркерами для формирования тяжелой полирезистентности к ИТК у больных ХМЛ. Возможный механизм – уклонение дефектных мРНК от нонсенс-опосредованной деградации, синтез укороченных пептидов, которые по доменам гомологии способны гетеродимеризоваться с белками нормальной длины, тем самым изменяя их конформацию и приводя к нарушению связывания низкомолекулярных ингибиторов со своими АТФ-связывающими карманами. Подобный механизм уже описан у больных меланомой с мутациями V600 BRAF при резистентности к вемурафенибу.



Моисеев И.С., Пирогова О.В., Бабенко Е.В., Дарская Е.И.,
Морозова Е.В., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В.

**СРАВНЕНИЕ МОНОПРОФИЛАКТИКИ
РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТ-ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАНА
И ПРОФИЛАКТИКИ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА
ПРИ АЛЛОГЕННОЙ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА**

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

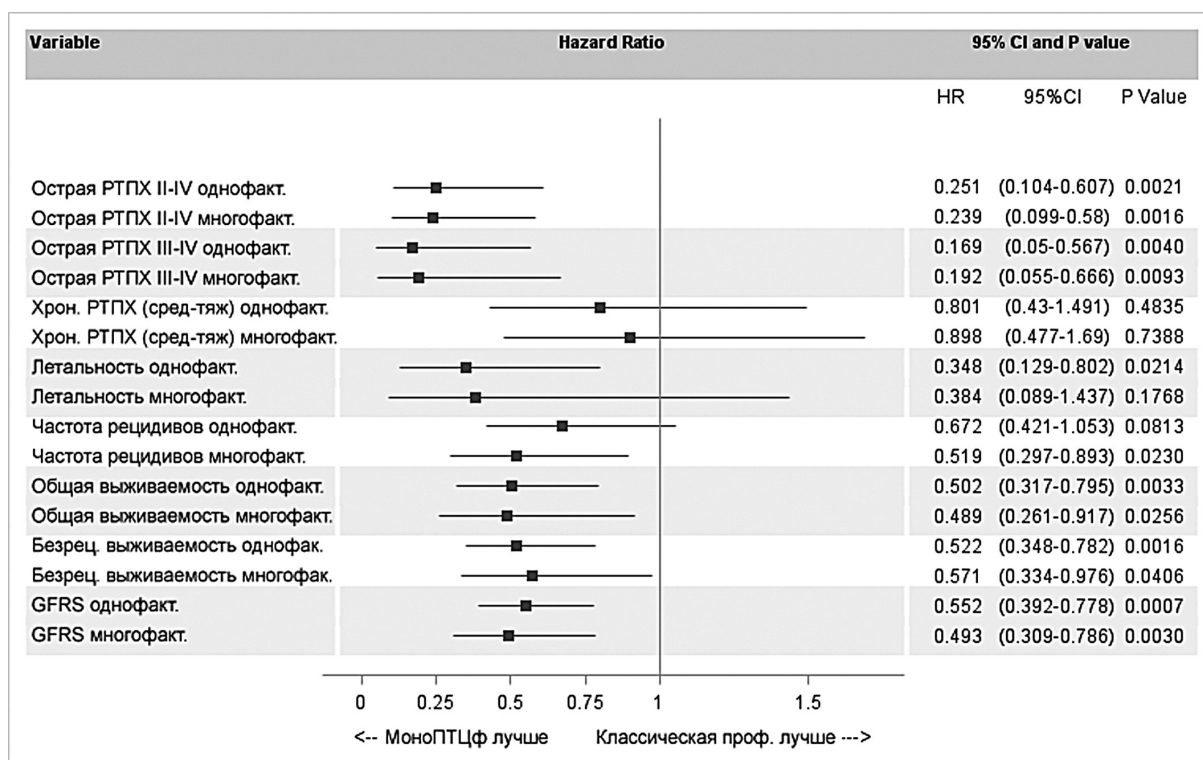
Краткое вступление: В настоящий момент опубликован ряд исследований, показавших эффективность профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с использованием пост-трансплантационного циклофосфана в качестве единственного препарата (моноПТЦф) при НЛА-совместимых трансплантациях костного мозга (ТКМ). Тем не менее, до сих пор не было опубликовано прямых сравнений эффективности моноПТЦф и классической профилактики с использованием ингибиторов кальциневрина (ИКН).

Цель работы: Целью исследования является сравнение клинических исходов ТКМ от родственного совместимого донора после моноПТЦф и классической профилактики РТПХ.

Материалы и методы: Проведено сравнение результатов ТКМ у 78 больных, получавших профилактику РТПХ с использованием моноПТЦф, и 105 пациентов исторического контроля, получавших профилактику такролимусом/циклоспорином А и микофенолатом фофетиллом/метотрексатом. Исследуемые группы были сравнимы по клиническим характеристикам, однако в группе ИКН было больше пациентов группы «спасения» (36% против 14%; $p = 0,001$) и больший процент больных ОЛЛ.

Результаты и обсуждение: ПТЦф достоверно лучше предотвращал развитие острой РТПХ II-IV (HR 0,239; 95% CI 0,099–0,58; $p = 0,002$) и III-IV степени (HR 0,192; 95% CI 0,055–0,666; $p = 0,009$), а также снижал вероятность рецидива (HR 0,519; 95% CI 0,297–0,893; $p = 0,023$). Частота хронической РТПХ (HR 0,898; 95% CI 0,477–1,69; $p = 0,74$) и трансплантационной летальности (HR 0,384; 95% CI 0,089–1,437; $p = 0,1768$) достоверно не различались между группами. В группе пациентов с моноПТЦф наблюдалась достоверно более высокая общая выживаемость (HR 0,489; 95% CI 0,261–0,917; $p = 0,03$), бессобытийная выживаемость (HR 0,571; 95% CI 0,334–0,976; $p = 0,04$) и выживаемость без рецидива и РТПХ (GFRS) (HR 0,493; 95% CI 0,309–0,786; $p = 0,003$) (рисунок 1). Токсичность ТКМ была сравнима в двух группах, за исключением меньшей нефротоксичности (33% против 43%; $p = 0,008$) и большей частотой мукозитов 3-4 степени при данном режиме (41% против 34%; $p = 0,02$).

Заключение: Несмотря на недостатки ретроспективного и одноцентрового подхода, в данном исследовании было показано преимущество режима профилактики РТПХ на основе моноПТЦф. Полученные результаты должны быть подтверждены в проспективном рандомизированном исследовании.



Мотыко Е.В., Мартынкевич И.С., Блау О.В., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Бакай М.П., Цыбакова Н.Ю., Руженкова Ю.С., Клеина Е.В., Павленко Н.Б., Раджабова А.М., Кузьева А.А., Шуваев В.А., Успенская О.С., Волошин С.В., Чечеткин А.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ КООПЕРАТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ КЛИНИК САНКТ-ПЕТЕРБУРГА (РОССИЯ) И ШАРИТЕ (ГЕРМАНИЯ)

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

Клиника Шарите, Берлинский медицинский университет, Берлин;
ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – это злокачественное заболевание крови, в развитии которого основную роль играет появление генетических дефектов. Несмотря на важные достижения в изучении патогенеза ОМЛ и разработку таргетных препаратов, остается необходимость создания более универсальной классификации, включающей информацию о прогностическом влиянии как одиночных, так и сочетанных мутаций в различных генах.

Цель работы: Проанализировать влияние ряда типичных для больных ОМЛ мутаций на прогноз заболевания.

Материалы и методы: В исследование включены 620 больных ОМЛ: 451 больной, проходивший обследование в клинике Шарите (Германия, Берлин) и 169 больных – в РНИИГТ и ГБУЗ ЛОКБ (Россия, Санкт-Петербург). Цитогенетическое исследование выполнено методом G-дифференциального окрашивания хромосом. Скрининг аберраций в генах FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1/2 проводили методом ПЦР и секвенирования.

Результаты и обсуждение: Мутации обнаружены у 343 (55,3%) из 620 больных. Одиночные повреждения генов детектировались у 199 (58%) из 343 больных. Достоверно чаще мутации определялись у больных с НК ($p = 0,001$). Наличие мутации FLT3-ITD ассоциировалось с ухудшением медиан общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ): 11,3 и 15,8 мес (FLT3-ITD-); $p = 0,005$; 10 и 13,3 мес (FLT3-ITD+); $p = 0,009$ соответственно. Также детектировали связь уровня аллельной нагрузки FLT3-ITD (пороговый уровень – ITD_{выс} $\geq 0,5$, ITD_{низ} $< 0,5$) с длительностью ОВ: группа с ITD_{низ}/ITD- жила значительно дольше, чем с ITD_{выс} ($p = 0,028$). Группа больных с одиночной мутацией NPM1+ показывала значительно лучшую ОВ и БРВ по сравнению с другими больными (27,4 и 13,9 мес; $p = 0,040$; 19,3 и 12 мес; $p = 0,049$ соответственно). Негативное влияние (тенденция) мутаций в гене DNMT3A просле-

живалось при оценке ОВ больных – 12 (DNMT3A+) и 15 (DNMT3A-) мес ($p = 0,112$). Обнаружили тенденции к тому, что наличие IDH1+ мутаций коррелировало с лучшей ОВ по сравнению с группой без мутаций ($p = 0,092$), а наличие полиморфизма rs11554137 в гене IDH1 – с ухудшением ОВ в группе больных с НК ($p = 0,186$). У 144 больных обнаружили различные комбинации мутаций (от 2 до 5). Показано, что мутации в генах FLT3 (FLT3-ITD), NPM1, DNMT3A и IDH2 достоверно чаще выявлялись сочетано с другими мутациями ($p = 0,001$). Чаще встречались следующие комбинации мутаций: NPM1+/FLT3-ITD+ (20,8%), NPM1+/FLT3-ITD+/DNMT3A+ (8,3%) и FLT3-ITD+/DNMT3A+ (8,3%). Больные с выявленной одиночной мутацией имели значительно более длительную ОВ по сравнению с пациентами с 2-мя мутациями (18,1 и 12,2 мес; $p = 0,003$). Для больных с NPM1+ наиболее неблагоприятной по длительности ОВ дополнительной мутацией была FLT3-ITD (27,4 и 9,2 мес; $p = 0,019$), а также сочетание NPM1+/FLT3-ITD+/DNMT3A+ (27,4 и 14,6 мес; $p = 0,141$). Пациенты с DNMT3A+ имели тенденцию к ухудшению ОВ при наличии мутации FLT3-ITD (17,3 и 7,1 мес; $p = 0,074$).

Заключение: Мутации в генах FLT3, DNMT3A, IDH1/2, NPM1 имеют высокую частоту встречаемости в группе больных промежуточного риска, определяя прогноз заболевания. Исследованные мутации существенно влияют на прогноз, при этом важно учитывать тип мутации, ее аллельную нагрузку и наличие дополнительных мутаций. Наличие 2-х мутаций у одного больного значительно снижает ОВ по сравнению с пациентами с одной мутацией. Худший прогноз имеют больные с сочетанием мутаций NPM1+/FLT3-ITD+, NPM1+/FLT3-ITD+/DNMT3A+, DNMT3A+/FLT3-ITD+. Комплексный анализ генетических повреждений у больных ОМЛ позволяет наиболее точно определять прогноз течения заболевания и планировать проведение целенаправленной терапии.

Назарова Е.Л., Сарпова М.В., Сухорукова Э.Е., Шардаков В.И.,
Зотина Е.Н., Докшина И.А., Минаева Н.В.

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ С НАЛИЧИЕМ DEL17P13

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА,
Киров, Россия

Краткое вступление: Обнаружение делеции короткого плеча хромосомы 17 (del17p13) ассоциируется с прогностически неблагоприятным течением заболевания у больных гемобластозами. С внедрением молекулярно-генетического анализа данная aberrация стала выявляться чаще в дебюте заболевания. Активно изучается роль и других молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании клинического течения и ответа на лечение системных заболеваний крови.

Цель работы: Установить взаимосвязь del17p13 с особенностями полиморфного статуса генов иммунного ответа у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы: Материалом для исследований служили клетки костного мозга и геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови 86 больных ММ и ХЛЛ в дебюте заболевания. Анализ флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) на наличие цитогенетических aberrаций выполнен с ДНК-зондами Kreatech TP53 (17p13)/SE 17 FISH Probe. Генотипирование 20 полиморфных участков 13 генов иммунного ответа осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами.

Результаты и обсуждение: 1-ю группу составили 12 (14%) больных ММ и ХЛЛ с наличием del17p13, 2-ю – 74 (86%) пациента без выявленной аномалии. Не выявлены значимые отличия между пациентами первой и второй групп по гендерным и воз-

растным критериям, а также по частоте встречаемости нозологических форм заболеваний. При сопоставлении цитогенетических характеристик с полиморфным статусом генов иммунного ответа установлены достоверные различия в частоте обнаружения гаплотипов гена интерлейкина (IL)17A (G-197A) ($p = 0,03$) (см. таблицу). Полученные данные свидетельствуют о том, что цитогенетические aberrации в виде делеции гена-супрессора опухолевого роста TP53 коррелируют с низкой частотой гомозиготного носительства аллеля «дикого» типа гена IL17A, что повышает шанс выявления данных нарушений кариотипа в 5 раз. При ММ и ХЛЛ присутствие делеции 17p ассоциировано с плохим прогнозом заболевания, течение которого характеризуется короткими периодами бессобытийной и общей выживаемости. Мутантный статус гена IL17 опосредует дифференцированную секрецию различных цитокинов, относящихся к семейству IL-17, которое индуцирует продукцию множества провоспалительных цитокинов, хемокинов и металлопротеаз, обеспечивающих рост опухолей.

Заключение: В результате проведенного исследования выявлено, что обнаружение делеции 17p13 совместно с гаплотипами гена IL17A (G-197A), несущими мутантный аллель, может выступать в качестве дополнительного критерия прогноза неблагоприятного течения ММ и ХЛЛ в дебюте заболевания, использование которого обеспечит стратификацию пациентов на группы риска и подбор персонализированной терапии.

Распределение гаплотипов гена IL7A в локусе -197 в зависимости от присутствия del17p13

Генотип	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 74)	χ^2	p	OR	
					значение	95% CI
GG	0,167	0,500	4,63	0,03	5,0	1,02–24,4
GA+AA	0,833	0,500			0,2	0,04–0,98

Примечание. Результаты представлены в долях единицы; χ^2 – критерий Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность; p – уровень значимости различий; OR (odds ratio) – отношение шансов; 95%CI – доверительный интервал (confidence interval), в котором статистическая значимость различий параметра, полученного на основе исследования, имеет степень вероятности 95%.

Немченко И.С., Цыба Н.Н., Ковригина А.М., Обухова Т.Н.,
Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Туркина А.Г.

PDGERA-ПОЗИТИВНОЕ МИЕЛОИДНОЕ/ЛИМФОИДНОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: В 2003 г. у нескольких больных с гиперэозинофильным синдромом (ГЭС) была обнаружена экспрессия транскрипта FIP1L1-PDGFR α , и в 2008 г. выделена нозология «PDGERA-позитивное миелоидное/лимфоидное новообразование с эозинофилией» (J. Coombs, 2003, A. Tefferi, 2008). Aberrация – del 4(q12), приводящая к образованию указанного слитного гена, не визуализируется при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ).

Цель работы: Охарактеризовать клинико-гематологические, гистологические и цитогенетические особенности PDGERA-позитивного миелоидного/лимфоидного новообразования.

Материалы и методы: В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в 2003–2017 гг. данный диагноз был установлен с помощью RT-PCR в клетках костного мозга и/или крови в 40 из 90 случаев ГЭС, реактивная природа которого была исключена. М.ж. 38:2, медиана возраста 39 (19–72) лет. Проанализированы данные общеклинического обследования, при котором оценивалась распространенность симптомов, присущих опухолевым заболеваниям системы крови, и обусловленных непосредственно высокой эозинофилией. Лабораторные исследования включали оценку изменений в клиническом анализе крови, трепанобиоптате (выполнено 36 больным) и методом СЦИ клеток костно-

го мозга – выявление дополнительных, помимо «скрытой» del 4(q12), аномалий кариотипа (выполнено 28 больным).

Результаты и обсуждение: В клинической картине преобладали кожный зуд как проявление гиперэозинофилии – 100%, гепато- и спленомегалия (73 и 85%), симптомы интоксикации – 73%, поражение органов дыхания – 45% (проявлялось приступообразным сухим кашлем). У 12 (30%) больных отмечалась лимфаденопатия, из них у 5 выполнена биопсия лимфатического узла; у 2 (40%) обнаружены реактивные изменения; у 2 – картина периферической Т-клеточной лимфомы, у 1 – лимфомы Ходжкина. Фибропластический эндокардит отмечен у 18%, поражение кожи/слизистых оболочек – у 15% больных. Анемия (Hb менее 110 г/л) наблюдались у 25% и тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) – у 40% больных. Медиана абсолютного количества эозинофилов составила $15,6 (3,2–154,6) \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $34,2 (7,8–268,5) \times 10^9/\text{л}$. Миелоцитарный сдвиг наблюдался в 55% случаев. Изменения в костном мозге в большинстве случаев (69%) являлись отражением МПЗ: гиперплазия гранулоцитарного ростка за счет эозинофильных форм промежуточного пула с псевдопельгероидными формами, изменения в мегакариоцитарном ростке, редукция жировой ткани. В 31% случаев выявленные изменения в трепанобиоптате не позволяли однозначно

высказаться как в пользу миелопролиферативного заболевания (МПЗ), так и полностью исключить его, что главным образом, было связано с обнаружением лимфоидной инфильтрации. Дополнительные хромосомные aberrации были выявлены в 5% случаев: 46, XX, del(14)t(1;14)(q11;p1.1), del(20)(1.1) [20] и 119-121, XXXX, <5n>[2]/46, XX [18].

Заключение: PDGERA-позитивное новообразование встречается, в основном, у мужчин молодого и среднего возраста. Подтверждение клонального заболевания возможно только молекулярно-генетическими методами (RT-PCR, FISH), так как СЦИ, как правило, не выявляет хромосомных aberrаций. В большинстве случаев клинико-лабораторные проявления соответствуют МПЗ: наблюдаются гепатоспленомегалия, симптомы интоксикации, миелоцитарный сдвиг в лейкоцитарной формуле, картина миелопролиферации в трепанобиоптате. При лимфаденопатии высока вероятность смешанного варианта заболевания (собственно «миелоидное/лимфоидное»), для доказательства которого требуется выявление гена PDGERA в лимфоидных клетках ткани лимфатического узла. Кожный зуд и кашель являются индивидуальными особенностями данной нозологии, вероятно, вследствие функциональной активности эозинофилов, и быстро регрессируют при лечении иматинибом.

Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Воробьев В.И., Барях Е.А., Мисюрин А.Е., Мангасарова Я.К., Бабаева Ф.Э., Чернова Н.Г., Гемджян Е.Г., Савченко В.Г.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва;
Городская клиническая больница №52, Москва

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – наиболее часто встречающийся вариант неходжкинской лимфомы в России (22% случаев). Заболевание характеризуется, как правило, длительным рецидивирующим течением. Продолжительность каждой последующей ремиссии меньше, чем предыдущей, вследствие формирования лекарственной устойчивости и/или появления новых опухолевых клонов. У 15–20% больных в дебюте заболевания, вне зависимости от цитологического типа, наблюдается быстро прогрессирующее течение опухолевого процесса. У больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза (FLIP III–IV, наличие bulky, В-симптомы, 3-й цитологический тип опухоли, недостаточный ответ опухоли на терапию 1-й линии) ауто-ТГСК позволяет увеличить общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость.

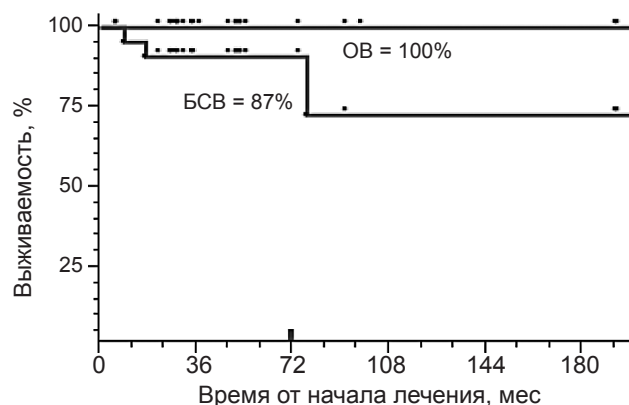
Цель – оценить эффективность высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) в 1-й линии терапии больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В период с 2000 по 2017 гг. в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ были обследованы 330 больных ФЛ, из них 80 с факторами неблагоприятного прогноза. В качестве индукционной терапии 66 из 330 больных была проведена терапия по программе R-CHOP, из них 41 (62%) больным в случае частичного ответа опухоли на индукционную терапию или достижения частичной ремиссии после 4–6 курсов ПХТ, но при наличии факторов неблагоприятного прогноза, была выполнена последовательная высокодозная терапия (ПВХ) с последующей ауто-ТГСК.

У 27 из 41 больных выполнена ауто-ТГСК в 1-й линии терапии после индукционных режимов по программе R-CHOP. Соотношение мужчин и женщин 1:1, медиана возраста 48 (31–68) лет. У 26 из 27 больных констатирована IV стадия заболевания по классификации Ann-Arbor. У 19 из 27 больных в дебюте за-

болевания определялись опухолевые конгломераты размером более 7 см внутригрудной, внутрибрюшной или забрюшинной локализаций (bulky). У 2 из 27 больных отмечалась лейкокемия. Поражение костного мозга выявлено у 17 из 27 больных. По критериям FLIP-I 27 больных разделили на три группы риска: в I группе риска – 5 больных, во II – 3, в III–IV – 19. В большинстве случаев (у 19 больных) наблюдалось наличие В-симптомов. У 20 больных диагностирован I–II цитологический тип ФЛ, у 7 – IIIA. По характеру пролиферации опухоли распределение оказалось следующим: нодулярный характер роста у 8 больных, нодулярно-диффузный у 14, диффузный у 5 из 27 больных. Индекс пролиферативной активности в среднем составил 30 (8–90%).

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено у 24 из 27 больных, из них повышение концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина выше нормы,



как фактор неблагоприятного прогноза, диагностировано у 14 больных. Активность ЛДГ превышала нормальное значение у 20 больных (266–7806 Е/л).

Результаты. 6-летняя общая выживаемость – 100%, 6-летняя бессобытийная выживаемость – 87%. 24 (89%) из 27 больных, перенесших ауто-ТГСК в 1-й линии терапии, живы и находятся в ремиссии по основному заболеванию: полная ремиссия достигнута у 25 (92%) из 27 больных, частичная – у 2(8%). Период наблюдения составляет от 7 до 198 мес (медиана наблюдения 56 мес). У 3 (11%) больных после ауто-ТГСК в 1-й ремиссии развились рецидивы заболевания: у 1 больного ранний рецидив

спустя 9 мес, у 2 – поздние рецидивы спустя 17 и 77 мес от окончания терапии.

Заключение. Результаты первого проспективного исследования в России ранней интенсификации терапии больных ФЛ в 1-й линии демонстрируют, что ВХТ и ауто-ТГСК позволяет достичь продолжительную полную ремиссию заболевания у больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза. Группа больных ФЛ с минимальным ответом на индукционную терапию не имеет клинико-лабораторных особенностей, которые позволили бы заранее предсказать эффективность терапии.

Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Пластинина Л.В., Мангасарова Я.К., Мисюрина А.Е., Бабаева Ф.Э., Воробьев В.И., Марьин Д.С., Барях Е.А., Поляков Ю.Ю., Зейналова П.А., Володичева Е.М., Глонина Н.Н., Савченко В.Г.

РИТУКСИМАБ И БЕНДАМУСТИН (R-B) В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ Фолликулярной Лимфомой. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва;
Городская клиническая больница №52, Москва;
ФГБУ «Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва;
ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула;
Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева, Хабаровск

Краткое вступление: Фолликулярные лимфомы (ФЛ) встречается в 22% случаев от всех НХЛ в России с медианой возраста больных 65 лет. 5-летняя БРВ больных ФЛ на R-СНОР – 40%. С учетом высокого риска рецидива и медианы возраста необходима индукционная терапия эффективными и менее токсичными препаратами. Курс R-B против R-СНОР без учета цитологического типа увеличивает БРВ и обладает меньшей токсичностью.

Цель работы: Изучить эффективность курсов R-B при различных цитологических типах ФЛ.

Материалы и методы: С июня 2013 по июнь 2017 г. в исследование включено 65 больных. Медиана возраста 59 (30–78) лет. Лечение окончено у 60 больных, и анализ проведен в этой группе больных. Пациенты получали терапию R-B. Соотношение мужчин и женщин 1:2. Возраст старше 60 лет был у 29(48%) из 60 больных. У 47 (78%) из 60 больных диагностирован I цитологический тип ФЛ, у 6(10%) – II, у 7(12%) – IIIA. По характеру роста опухоли

распределение оказалось следующим: нодулярный характер роста у 55 (91%) из 60 больных, нодулярно-диффузный у 6 (10%), диффузный у 4(7%). При I–II цитологическом типе к FLIP1 3–4 отнесено 21 (39%) из 53 больных, при III цитологическом типе – 7(100%) из 7. У 23 (38%) из 60 больных наблюдались экстранодальные очаги. При I–II цитологическом типе экстранодальные очаги встречались у 18(35%) из 53 больных, при III типе у 4 (57%) из 7 больных. Наличие bulky при III цитологическом типе встречались чаще, чем при I–II: у 3 (43%) из 7 против 19 (36%) из 53 больных.

Результаты и обсуждение: Полная ремиссия (ПР) заболевания достигнута у 34 (55%) из 60 больных, частичная ремиссия (ЧР) – у 13 (21%) из 60 больных; у 11 (18%) зафиксирована прогрессия опухоли. У 2 (6%) пациенток после 4 курсов R-B отмечен минимальный противоопухолевый ответ и пациентки переведены на протокол высокодозной терапии с ауто-ТГСК. ПР и ЧР при I–II цитологическом типах были выше, чем при III типе: 87% против 29%. Частота прогрессий на терапии при I–II цитологическом типе составила 13%, при III типе – 71%. Медиана наблюдения на момент анализа 42 мес. Костный мозг был санирован во всех случаях поражения у 33(55%) из 60 больных. Анализ случаев неэффективности R-B показал, что экстранодальные очаги, диффузный характер опухолевого роста, Ki-67 \geq 40 встречались чаще в группе неэффективности терапии R-B.

Заключение: IIIA цитологический тип ассоциирован с FLIP1 3–4, наличием bulky и экстранодальным поражением, что является прогностически неблагоприятными факторами. Курс R-B позволяет мобилизовать стволовые клетки перед ауто-ТГСК, актуален в терапии пожилых больных, эффективно saniрует костный мозг.

Показатель	Цитологический тип	
	I–II (n = 53)	IIIA (n = 7)
Наличие экстранодальных очагов	18 (35%)	4 (57%)
FLIP1 III-IV	21 (39%)	7 (100%)
Наличие bulky	19 (36%)	3 (43%)
ПР и ЧР, %	87	29
Прогрессия, %	13	71

Никулина О.Ф., Захарько Е.И., Стремоухова А.Г., Головкина Л.Л., Цветаева Н.В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ С ХОЛОДОВАМИ АГГЛЮТИНИНАМИ РИТУКСИМАБОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных выработкой тепловых или холодowych агглютининов к собственным эритроцитам. В 30% случаев АИГА — резистентна ко всем видам терапии. За последние 5 лет увеличилось число публикаций о продолжительных ремиссиях при лечении ритуксимабом (50–89%) резистентных АИГА с разным типом аутоантител. В связи с чем, в настоящее время препараты моноклональных антител против антигена В-лимфоцитов CD20, рассматривают как возможную 1-ю линию терапии холодowych форм АИГА (ХАИГА), лечение которых ранее было малоэффективным.

Цель работы: Оценить эффективность ритуксимаба (РТМ) у резистентных больных АИГА с холодowymi агглютинидами.

Материалы и методы: Обследовано 86 больных АИГА, из них 37 были резистентными ко всем предыдущим линиям терапии (кортикостероиды, спленэктомия и др.). Длительность заболевания от 2 до 76 (медиана 26) мес. Возраст больных от 17 до 74 (медиана 49) лет. В этой когорте у 13 из 37 больных выявили холодowych аутоагглютинины (титр 1:512–1: 64000) или смешанный тип антител, а у 24 — тепловые агглютинины (прямой антиглобулиновый тест от 1:2 до 1:16). В период очередного рецидива ХАИГА концентрация гемоглобина составляла 35–86 г/л, прямой билирубин 35–88 мкмоль/л, ЛДГ от 800 до 5400 МЕ/л, незрелые формы ретикулоцитов (IRF) достигали 2–3 норм. Ритуксимаб вводили в фиксированной дозе 500 мг, 2–4 еженедельных введения. Суммарную курсовую дозу определяли по количеству

CD20-позитивных В-лф. крови на 7–8-й дни после первого введения препарата. При снижении этих показателей до 0–0,5% от всех лимфоцитов, курс составлял 2 введения ритуксимаба; если CD20+ В-лф. было 0,5–2% от всех лимфоцитов, то проводили 3–4 введения РТМ.

Результаты и обсуждение: Ответ на терапию получили на 2–12 нед (медиана 48 дней) от начала лечения в виде постепенного повышения Hb, снижения ретикулоцитоза, IRF, ЛДГ и непрямого билирубина. У всех 13 больных АИГА, с наличием холодowych антител, был получен положительный эффект в виде купирования анемии. Отмечено значительное снижение титра холодowych антител в 3–4 раза (у 2 больных до нормальных значений), нормализация непрямого билирубина, снижение ретикулоцитов (не более 2 норм) и уменьшение клинических симптомов заболевания. Продолжительность ремиссии от 9 до 92 мес, без поддерживающей терапии. При появлении минимальных признаков гемолиза или симптомов холодовой агглютинации, выявленных при динамическом наблюдении в сроке от 6 до 48 мес, 10 больным препарат вводили повторно с достижением повторной ремиссии, но уже более длительной — 12–38 мес. Феномен воспроизводимости эффекта и увеличения его продолжительности при всех формах АИГА наблюдали у всех 10 больных. Аналогичные наблюдения также описаны в единичных зарубежных публикациях.

Заключение: Терапия РТМ в предложенном режиме позволяет не только достичь купирования гемолиза у больных с ранее резистентными «холодовыми АИГА», но также повторными курсами РТМ предупреждать рецидив гемолиза.

Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П., Савченко В.Г.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ПЕРИОД ПЕРВОГО КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Инфекции — одно из осложнений, возникающее у больных множественной миеломой (ММ), которое, безусловно, усугубляет состояние больных, может приводить к удлинению перерывов и ухудшению результатов лечения.

Цель работы: Изучить структуру инфекционных осложнений (ИО) и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у больных *de novo* ММ в период первого курса химиотерапии.

Материалы и методы: В исследование включили 156 больных *de novo* ММ (75 мужчин и 81 женщин), которым проводили лечение с января 2013 по ноябрь 2017 г. в НИИЦ гематологии Минздрава РФ, медиана возраста 61 год. У всех больных 1-й курс химиотерапии включал бортезомиб. Были изучены частота и структура ИО от момента поступления в наш центр и до 2-го курса химиотерапии, а также факторы, ассоциированные с их развитием. Клинически доказанными инфекциями (КДИ) считали те случаи, которые были верифицированы с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологически доказанные инфекции (МДИ) были подтверждены выделением микроорганизмов. К лихорадке неясной этиологии (ЛНЭ) были отнесены те случаи, когда была только температура $\geq 38^\circ\text{C}$ без клинического и микробиологического подтверждения.

Результаты и обсуждение: ИО были диагностированы у 77 (49,4%) больных ММ, из них у 29 (18,6%) — инфекции были при поступлении, у 48 (30,8%) развились во время лечения. У 79 (50,6%) больных ИО не было. Гранулоцитопения (гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) была у 4 (2,6%) из 156 больных. Причинами ИО (77) явились КДИ у 57 (74%) больных, МДИ — у 16 (20,8%), ЛНЭ — у 4 (5,2%). При КДИ у 46 (80,7%) больных инфекционный процесс имел изолированный характер, а у 11 (19,3%) наблюдалось поражение нескольких органов или систем. Таким образом, в структуру КДИ вошли пневмония — у 41 (72%), герпесвирусная инфекция у 19 (33,3%), синусит у 7 (12,3%), инфекция мочевыводящих путей у 7 (12,3%), инфекция мягких тканей у 7 (12,3%), МДИ составили инфекции мочевыводящих путей у 10 (12,9%), бактериемия у 4 (5,2%), пневмоцистная пневмония у 4 (5,2%), инвазивный аспергиллез легких у 1 (1,3%), диарея, обусловленная *Clostridium difficile* у 1 (1,3%). Из гемокультуры были выделены у 3 больных грамположительные бактерии (*Staphylococcus warneri* у 2, *Streptococcus pneumoniae* у 1 больного), у 1 больного — грамотрицательные (*Escherichia coli* без продукции бета-лактамаз расширенного спектра). Проведен анализ факторов, оказавших влияние на развитие ИО в период 1-го курса химиотерапии. Такие факторы, как иммунохимический вариант ММ, сопутствующие заболевания, необходимость про-

Факторы, ассоциированные с развитием ИО у больных ММ на 1-м курсе химиотерапии

Фактор	Есть ИО (n = 77)		Нет ИО (n = 79)		p
	абс.	%	абс.	%	
Статус по шкале ECOG 4 балла	21	27,3	2	2,5	0,0001
III стадия по ISS	56	72,7	34	43,1	0,0003
Перевод из другого стационара	33	42,9	10	12,7	0,0001
Применение антибиотиков до химиотерапии	22	28,6	4	5,1	0,0001
Показатели нормальных IgG менее 95 МЕ/мл	72	93,5	63	79,7	0,02
Показатели IgM менее 60 МЕ/мл	68	88,3	59	74,7	0,04

ведения гемодиализа, наличие парезов и нарушения функции тазовых органов, число лейкоцитов при поступлении не повлияли на развитие ИО в период 1-го курса химиотерапии. Достоверно значимые факторы, ассоциированные с развитием ИО у больных *de novo* ММ, представлены в **таблице**. Летальность после 1-го курса химиотерапии составила 1,9% (n = 3). Летальные исходы были на 25, 42 и 71-й день от дня госпитализации в НИИЦ гематологии по причине пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Все умершие больные (n = 3) были переведены из другого стационара, имели статус по шкале ECOG 4 балла, III стадию по ISS, пневмонию при поступлении, получали антибиотики до перевода в наш центр.

Заключение: Частота ИО в период 1-го курса химиотерапии у больных *de novo* ММ составила 49,4%. В структуре ИО преобладали КДИ (74%). ИО достоверно чаще возникали у больных ММ, имевших III стадию по ISS, 4 балла по шкале ECOG, гуморальный иммунодефицит, были переведены на лечение из другого стационара и получали антибиотики до 1-го курса химиотерапии.

Овечкина В.Н., Морозова Е.В., Бондаренко С.Н., Гиндина Т.Л., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

РОЛЬ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным вариантом радикальной терапии больных миелодиспластическим синдромом (МДС). В настоящее время ведутся работы по поиску вариантов улучшения результатов алло-ТГСК при данной нозологии.

Цель исследования – оценка влияния гипометилирующей терапии (ГМТ) перед алло-ТГСК на исход алло-ТГСК у больных МДС.

Материалы и методы: Мы проанализировали 46 больных МДС, которым ГМТ была проведена до алло-ТГСК. Характеристика больных приведена в **таблице**. Цитогенетическая группа риска на момент постановки диагноза согласно классификации IPSS-R была очень благоприятной/благоприятной у 25 (54%),

промежуточной у 7 (15%), неблагоприятной/очень неблагоприятной у 14 (31%) больных. У 36 (78%) больных перед алло-ТГСК была проведена терапия 5-азациитидином, у 10 (22%) – децитабином. Медиана количества циклов терапии составила 4 (от 1 до 10). Ответ на терапию оценивался по критериям международной рабочей группы (Cheson и соавт., 2006). У 12 (26%) больных донор был совместимым родственником, у 32 (76%) – полностью или частично совместимым неродственным, у 2 (5%) – родственником гаплоидентичным. Режим кондиционирования со снижением интенсивностью доз был проведен 35 (76%) больным, миелоаблативный режим кондиционирования – 11 (24%). Профилактику реакции «трансплантат-против-хозяина» проводили с использованием циклоспорина А/такролимуса и/или антитимоцитарного глобулина и/или посттрансплантационного циклофосфида.

Результаты и обсуждение: В ходе проведения ГМТ 5 (11%) больных достигли полного ответа, 14 (30%) – частичного ответа, 26 (56%) – стабилизации, у 1 (3%) – прогрессия. Наилучшего ответа перед алло-ТГСК достигли больные с очень благоприятным/благоприятным вариантом кариотипа vs промежуточным/неблагоприятным/очень неблагоприятным (100% vs 79%; p = 0,02), в сравнении с неблагоприятным/очень неблагоприятным vs промежуточным/благоприятным/очень благоприятным (74% vs 97%; p = 0,04). Наихудший ответ на ГМТ был описан в группе пациентов с комплексным кариотипом vs другие варианты кариотипа (62% vs 95%, p=0,02). Общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК составила 47%, бессобытийная выживаемость (БСВ) 34%, частота рецидивов после алло-ТГСК (ЧР) 43%, трансплантационная летальность (ТЛ) 31%. Больные, достигшие полного/частичного ответа на ГМТ или стабилизации, продемонстрировали достоверно большую БСВ после алло-ТГСК в сравнении с не ответившими на ГМТ больными (40% vs 0%, p=0,001). Медиана ОВ после алло-ТГСК для живых больных составила 24 мес.

Заключение: ГМТ у больных МДС может рассматриваться как опция “bridge” до алло-ТГСК. БСВ после алло-ТГСК у больных МДС зависит от цитогенетической группы риска и варианта ответа на ГМТ.

Характеристика больных

Показатель	Больные	
	n	%
Число больных	46	
Пол:		
мужской	30	65
женский	16	35
Возраст, годы медиана (диапазон)	48 (25–58)	
Вторичный МДС	4	9
Вариант диагноза (ВОЗ):		
РА	4	9
РАКС	1	2
РЦМД9	19	
РАИБ1	16	35
РАИБ2	16	35
IPSS, медиана (диапазон)	1,5 (0–3)	
WPSS, медиана (диапазон)	3 (0–8)	

Овсепян В.А., Трегубова Е.В., Лучинин А.С., Минаева Н.В.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ФГБУН «Кировский институт гематологии и переливания крови» ФМБА, г. Киров

Краткое вступление: Классические Rh-негативные миело-пролиферативные новообразования (МПН), к которым относятся истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз, представляют собой клональные заболевания, характеризующиеся пролиферацией одной или более клеточной линии миелопоэза в костном мозге с признаками сохраняющейся терминальной дифференцировки, и, как правило, сопровождаются изменениями показателей крови. Патогенез указанных Rh-негативных МПН обусловлен главным образом приобретенными мутациями генов JAK2 (V617F и экзон 12), MPL и CARL, наблюдаемыми примерно у 90% больных. В то же время в последние годы выявляется все больше данных, указывающих на то, что определенный вклад в патогенез злокачественных новообразований могут вносить также конституциональные особенности генома, в частности, полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, участвующих в детоксикации широкого круга экзогенных и эндогенных веществ, способных повредить клеточный геном.

Цель исследования – анализ возможной ассоциации полиморфизмов генов 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTM1 (large deletion), GSTT1 (large deletion), GSTP1 (rs1695 A>G) и NQO1 (rs1800566 609C>T) с риском развития МПН.

Материалы и методы: Материалом для исследования полиморфизмов послужила ДНК, выделенная из лейкоцитов вен-

ной крови 613 больных МПН и 314 практически здоровых лиц. Генотипирование делеционного («нулевого») полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 проводили методом мультиплексной ПЦР, полиморфного локуса rs1695 A>G гена GSTP1 – методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, а полиморфного локуса rs1800566 609C>T гена NQO1 – методом одноэтапной 3-праймерной ARMS-ПЦР (ARMS – amplification refractory mutation system).

Результаты и обсуждение: Установлено, что гомозиготное носительство делеционного аллеля GSTT1 повышает риск развития МПН (OR 1,5; 95% CI 1,03–2,12; $p = 0,03$). Кроме того, выявлено, что риск заболевания увеличивается также при носительстве аллеля 609T гена NQO1 (OR 1,36; 95% CI 1,03–1,81; $p = 0,03$). В то же время не обнаружено влияния полиморфизмов генов GSTM1 и GSTP1 на развитие МПН. Возможная патогенетическая роль полиморфизмов генов GSTT1 и NQO1, связанных с подавлением активности соответствующих ферментов, скорее всего, обусловлена ухудшением детоксикации экзогенных и эндогенных мутагенов.

Заключение: Таким образом, впервые в российской популяции европеоидного происхождения выявлены генетические маркеры развития Rh-негативных МПН, являющиеся полиморфными вариантами генов GSTT1 и NQO1.

Овчинина Н.Г., Никитин Е.Н., Шишкин А.В.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОЧИПЫ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Краткое вступление: Опухолевые лимфоциты при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) имеют типичный иммуно-фенотип (CD19+, CD20+/-, CD22-/+ , CD5+, CD23+, CD10-). Но они имеют и многие другие антигены, изменение экспрессии которых оказывает влияние на процессы, связанные с ослаблением контактов между клетками и межклеточным веществом, выходом опухолевых лимфоцитов в кровь и заселением ими лимфоидных и нелимфоидных органов. Экспрессия данных антигенов при ХЛЛ очень вариабельна, с чем во многом связана его неоднородность по течению и прогнозу. Поэтому является особенно актуальным определение множества антигенов на опухолевых клетках. Проведение подобных исследований методом проточной цитометрии является весьма дорогостоящим. Вместе с тем, задачи, связанные с одновременным определением десятков антигенов на клетках, возможно решать с применением иммунологических биочипов. Метод достаточно дешев, прост и не требует дорогостоящего оборудования.

Цель работы: Оценка эффективности иммунодиагностики хронического лимфолейкоза с применением иммунологических биочипов.

Материалы и методы: Иммунологический биочип представляет собой твердую пластину (подложку), на которой в строго определенных местах находятся тестовые участки с иммобилизованными антителами, специфичными к поверхностным антигенам клеток. Анализ включает инкубацию биочипа с суспензией лейкоцитов. При этом клетки оседают на его поверхность и при наличии определяемых поверхностных антигенов связываются с антителами в тестовых участках. Далее выполняется отмывка несвязавшихся клеток. Плотность заполнения тестовых участков связанными клетками прямо пропорциональна содержанию в исследуемом материале клеток, имеющих данные антигены. Это дает возможность количественно оценить полученные результаты. Разработанные нами биочипы были изготовлены на прозрачных химически-стойких

подложках, что позволяло дополнительно выполнять окрашивание и морфологическое исследование клеток, а для оценки результата использовать микроскопию в проходящем свете. На биочипах были иммобилизованы антитела, специфичные к антигенам CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD16, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD27, CD29, CD31, CD36, CD38, CD41, CD44, CD45, CD45RA, CD56, CD71, CD72, CD95, CD98, HLA-DR, sIgM. Биочипы позволяли проводить иммунофенотипирование клеток различных лимфатических опухолей.

Результаты и обсуждение: С помощью иммунологических биочипов нами исследована периферическая кровь 120 больных, имеющих опухолевый лимфоцитоз. На основании определения антигенов, имеющих дифференциально-диагностическое значение, в 75 случаях было сделано заключение в пользу диагноза ХЛЛ. В 22 случаях полученные результаты были сопоставлены с данными проточной цитометрии (с помощью которой определяли антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD20, CD22, CD5, CD23, CD10, CD38, HLA – DR). Результаты, полученные при параллельном использовании обоих методов, достоверно не различались ($p > 0,05$). Исследование корреляционной зависимости результатов у каждого пациента установило прямую сильную взаимосвязь ($r = 0,935-0,997$; $p < 0,01$). При этом анализ с применением биочипов позволял одновременно определять гораздо большее количество антигенов по сравнению с методом проточной цитометрии. Морфологическое исследование связавшихся с биочипами клеток при оценке результатов позволяло решить проблему, связанную с экспрессией одного и того же антигена разными типами клеток.

Заключение: Таким образом, анализ опухолевых лимфоцитов ХЛЛ с помощью иммунологических биочипов позволяет проводить их иммунофенотипирование по большому спектру поверхностных антигенов, а также осуществлять их морфологическую идентификацию.

Павлова А.А., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Павлова И.Е.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

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

Краткое вступление: В патогенезе множественной миеломы (ММ) задействован широкий спектр цитокинов, являющихся медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой организма и опухолевым клоном. С одной стороны, цитокины принимают участие в активации противоопухолевой защиты, направленной на лизис злокачественных клеток, с другой стороны, цитокины синтезируются опухолевыми клетками и способствуют прогрессии опухолевого роста. Ранее нами было показано, что одиночные нуклеотидные полиморфные варианты (SNP) в промоторной области генов некоторых цитокинов ассоциированы с развитием ММ (Pavlova A. И соавт. Cytokine gene polymorphisms and clinical laboratory parameters in patients with multiple myeloma from the North-West Region of Russia. HLA. 2017; 89: 467). Поскольку при ММ анаплазированные плазматические клетки секретируют один тип иммуноглобулина, можно предположить, что также существует ассоциация SNP генов цитокинов с отдельными иммунохимическими вариантами при ММ.

Цель исследования – изучение полиморфизма генов цитокинов у больных ММ с различными иммунохимическими вариантами.

Материалы и методы: Обследованы 52 больных ММ IgG, 17 больных ММ IgA, 11 больных ММ Бенс-Джонса и 100 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Все обследованные больные ММ и здоровые лица являлись жителями Северо-Западного региона России. Геномную ДНК выделяли из периферической крови. Определение одиночных нуклеотидных вариантов генов TNF α -308 G/A, TNF α -238 G/A, TGF β 1 codon 25 G/C, IL-6 -174 G/C, IL-4 -590 T/C,

IL-4R α +1902 G/A проводили с помощью PCR-SSP. При $p < 0,05$ различия в частоте генотипов считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение: Установлены значительные различия между здоровыми лицами и больными миеломой Бенс-Джонса: частоты TNF α -308 AA, TNF α -238 GG, TNF α -238 AA в группе больных ММ Бенс-Джонса были выше, чем у здоровых лиц (0,17 к 0; 0,67 к 0,88; 0,17 к 0 соответственно; $p < 0,05$). Частота выявления гетерозигот IL-4 -590 TC у больных миеломой Бенс-Джонса была заметно ниже (0,25), чем в контрольной группе (0,52), при этом встречаемость гомозигот IL-4 -590 CC была выше (0,75 против 0,41; $p < 0,05$). Также были обнаружены различия между пациентами с миеломой Бенс-Джонса и здоровыми лицами в IL-6 -174 G/C: гомозигота IL-6 -174 CC в группе больных регистрировалась в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (0,41 против 0,22). В группе больных ММ IgA частота TGF β 1 codon 25 GC оказалась значительно выше, чем в других группах больных: 0,47 против 0,2 (ММ IgG); 0,33 (ММ Бенс-Джонса), так и с группой контроля (0,14; $p < 0,05$). Наконец, в группе больных ММ IgG частота всех генотипов IL-4R α +1902 G/A существенно различалась по сравнению с группами больных ММ IgA и ММ Бенс-Джонса ($p < 0,05$).

Заключение: Полученные результаты позволяют описать генотип IL-4R α +1902 AA как типичный для ММ IgG; IL-4 -590 CC, TNF α -308 AA, TNF α -238 AA и IL-6 -174 CC – для больных ММ Бенс-Джонса и TGF β 1 codon 25 GC для больных ММ IgA. Эти данные свидетельствуют о наличии молекулярно-генетических факторов влияющих на развитие некоторых иммунохимических вариантов ММ.

Панферова А.В., Гаськова М.В., Тимофеева Н.М., Солдаткина О.И., Чекменева Ю.Ю., Зеркаленкова Е.А., Казакова А.Н., Калинина И.И., Ольшанская Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан М.А., Масчан А.А.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ДЕТСКИХ ОСТРЫХ МИЕЛОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева, Москва

Краткое вступление: Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей – заболевание не частое, так, в России с этим диагнозом регистрируется приблизительно 150 детей в год. Благодаря современным исследованиям в этой области стало известно, что многие новые и клинически значимые генетические изменения, характерные взрослым ОМЛ, у детей имеют совершенно другую представленность по частоте и могут нести иное биологическое значение. Это свидетельствует о необходимости комплексного генетического профилирования ОМЛ у детей и о важности объединения полученных знаний для поиска новых маркеров риск-стратификации пациентов.

Цель работы: Выполнить исследования мутационного профиля ОМЛ у детей, с целью дальнейшего анализа и сопоставления с клиническими данными.

Материалы и методы: 108 инициальных образцов костного мозга больных ОМЛ исследовали методом фрагментного анализа генов FLT3 (FLT3-ITD, экзоны 14-15), NPM1 (экзон 11), GATA1 (экзон 2), методом секвенирования по Сэнгеру генов FLT3 (TKD, экзон 20), NPM1 (экзон 11), KIT (экзоны 8, 17), GATA1 (экзон 2) и методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС) на платформе Illumina, с использованием набора QiaSeq Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen, Германия).

Результаты и обсуждение: Проанализированы результаты обследования 108 детей (52 девочек и 56 мальчиков) медиана возраста – 80 (0-211) мес, включенных в «Регистрационное исследование ОМЛ у детей в РФ» НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева. В группе с нормальным кариотипом 14 больных выявлены мутации в генах риск-стратификации: у 1 (7%) больного изолированно FLT3-ITD, у 3 (21%) изолировано NPM1mut, у 4 (29%) – сочетанные мутации NPM1mut+FLT3mut, у 1 (7%) – b1CEBPA. В этой группе у больных описано от 0 до 3 мутаций, перечень генов с дополнительными му-

тациями включал широкий спектр: RUNX1, NRAS, KRAS, PTPN11, WT1, IDH1, ASXL1, STAG2. 25 больных CBF-ОМЛ (от англ.: «core binding factor» острый миелобластный лейкоз), из них 13 больных с t(8;21), 9 (69%) с мутацией в гене KIT. В этой группе было найдено от 0 до 5 мутаций, у 5 больных по 3 мутации, у 1 больного выявлено 5. Перечень генов, в которых были найдены дополнительные мутации крайне широк: NRAS, RUNX1, ASXL2, EZH2, STAG2, NOTCH1, CSF3R, KDM6A, TP53, RAD21, JAK3, U2AF2. 16 больных с перестройкой гена KMT2A, в этой группе выявлены и дополнительные мутации в генах: FLT3 (ITD и TKD), NRAS, KRAS, WT1, GATA2, CSF1R. В основном в каждом случае по одной-две дополнительные мутации, но зачастую мутации вовсе отсутствовали. Группа пациентов с синдромом Дауна – 12 детей, из них 8 больных M7-вариантом ОМЛ. У 9 в общей группе найдена мутация во 2-м экзоне гена GATA1, в группе с M7 – мутации найдены у 7 из 8, не выявлена мутация у первично рефрактерной к терапии девочки, у нее найдены две мутации в генах RAD21, JAK3. В целом в группе выявлены мутации в генах JAK2, JAK3, WT1, SMC1A, RAD21, наиболее часто в JAK2, JAK3. У пациентов, не вошедших в одну из перечисленных цитогенетических групп, были также описаны дополнительные мутации, наиболее часто в генах NRAS и PTPN11, в целом же они представлены гетерогенными профилями.

Заключение: В когорте детских ОМЛ в зависимости от цитогенетической подгруппы мутационная нагрузка варьируется, наиболее гетерогенными являются группы с нормальным кариотипом и с t(8;21), тогда как группа с перестройкой гена KMT2A довольно однородна, дополнительные мутации в ней зачастую отсутствуют. Как правило, больные имели больше одной мутации, а зачастую несколько дополнительных мутаций и нередко представляли сложную клональную архитектуру.

Петрова А.Н., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А.,
Шуваев В.А., Гаврилова Л.В., Милютин Г.И., Высоцкая Л.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.,
Мартынкевич И.С., Голенков А.К., Цыба Н.Н., Куликов С.М., Туркина А.Г.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ БЕЗ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург;
ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 42»; г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;
Брянская областная больница № 1, Брянск, Россия;
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Краткое вступление: Современными рекомендациями предусмотрен постоянный прием ИТК при ХМЛ в течение всей жизни больных. Однако для части больных ХМЛ со стабильной глубокой молекулярной ремиссией актуальным является возможность безопасного наблюдения без терапии ИТК.

Цель работы: Охарактеризовать группу больных ХМЛ, включенных в клиническую апробацию по ведению ремиссии без терапии (РБТ) и оценить предварительные результаты выживаемости без потери большого молекулярного ответа (БМО) на 6, 12, и 24 мес наблюдения после отмены терапии.

Материалы и методы: В период с августа 2015 г. по декабрь 2017 г. в протокол клинической апробации включены 100 больных ХМЛ (рис. 1). Основные критерии включения: ХМЛ, хроническая фаза (ХФ); срок терапии ИТК ≥ 3 лет и длительность глубокого молекулярного ответа (ГМО) ≥ 2 лет. ГМО определялся как уровень транскрипта BCR-ABL $\leq 0,01\%$ IS либо как отрицательный результат – при чувствительности количественной ПЦР 4 Ig. Терапию ИТК возобновляли при потере большого молекулярного ответа (БМО) – уровне BCR-ABL $> 0,1\%$. Из 100 пациентов, подписавших информированное согласие, 6 (6%) отказались от участия в исследовании, у 2 (2%) не подтвердился глубокий МО на скрининге. У 92 (94%) больных, прекративших прием ИТК, оценивали выживаемость без потери БМО методом Каплана–Майера. Для клинико-гематологической характеристики пациентов использовали описательную статистику.

Результаты и обсуждение: Клинико-демографические характеристики пациентов: мужчины:женщины 44:48(48:52%); медиана (Ме) возраста на момент установления диагноза и Ме возраста на момент включения в исследование составили 37 (11–75) лет и 46 (22–80) лет соответственно; группа риска Sokal: 61:16:12 (66%:17%:13%) для низкого, промежуточного и высокого риска соответственно, у 3 (3%) больных нет данных; образование: высшее у 63 (65%), среднее у 15 (17%),

нет данных у 15 (17%); курение: никогда не курили 73 (79%), прекратили курение 5 (5%), курят 6 (7%), нет данных 8 (9%). Ме длительности заболевания от момента диагноза до прекращения терапии ИТК составила 8,5 (2,9–21,2) года. Ме общей длительности терапии составила 8,3 (2,8–16,2) года. Ме срока терапии ИТК до получения глубокого МО составила 2,2 (0,17–12,8) года. Длительность глубокого МО до отмены терапии ИТК: Ме (min-max)– 3,2 (от 1,8 до 10,7) года. Терапия ИТК перед остановкой лечения: иматиниб у 63 (68%) больных (доза 300–400 мг $n = 59$, доза 600 мг $n = 4$), ИТК 2 поколения у 29 (32%) больных, из них нилотиниб получали 27 больных (доза 400 мг $n = 12$, доза 600 мг $n = 12$, 800 мг $n = 3$), дазатиниб – 2 больных. 1 больной получал иматиниб во 2-ю линию терапии. Терапию ИТК2 в 1-й линии получали 9 больных, во 2-й линии лечения – 20 больных. Причинами перевода на ИТК2 были: неудача терапии иматинибом $n = 9$, непереносимость иматиниба $n = 9$, другие причины $n = 2$. У 16 (17%) больных терапии ИТК предшествовала терапия интерфероном. Потеря БМО после отмены ИТК зарегистрирована у 34 (37%) из 92 больных при Ме наблюдения 5 мес. Терапия ИТК возобновлена у всех 34 больных. У 55 (59,8%) больных продолжено наблюдение без лечения. 3 (3,2%) больных с длительностью наблюдения без терапии менее 1 мес не включены в анализ. Выживаемость без потери БМО составила ($N = 89$): 62% через 6 мес наблюдения, 56% через 12 мес и 52% через 24 мес (рис. 2). Число месяцев без терапии иматинибом составило 444, без терапии ИТК 2 – 195, всего – 639.

Закключение: В гетерогенной по срокам и видам терапии ИТК группе больных ХМЛ установлена возможность длительного сохранения ремиссии без поддерживающего лечения у 52% больных. Полученные результаты являются предварительными, учитывая малый срок наблюдения.

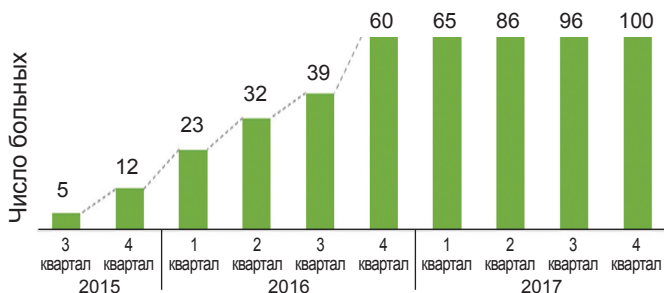


Рис. 1. Динамика включения больных ХМЛ в исследование по наблюдению без терапии ИТК.

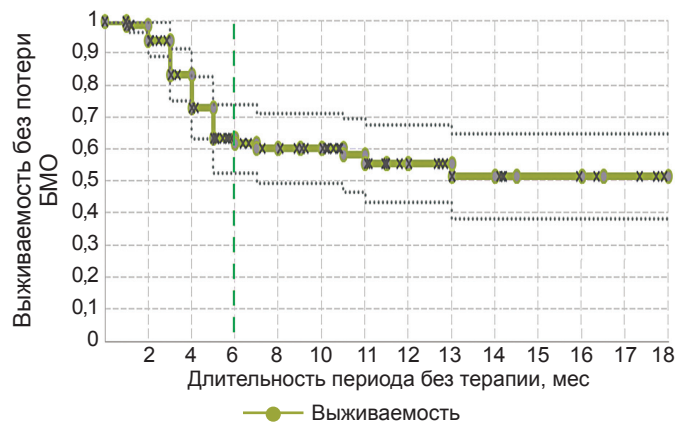


Рис. 2. Выживаемость без потери БМО у больных ХМЛ после отмены терапии ИТК.

Пирогова О.В., Дарская Е.И., Порунова В.В., Давыдова Е.Е., Бейнарович А.В.,
Кудяшева О.В., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Афанасьев Б.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА PD-1 (НИВОЛУМАБ) С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: Больные множественной миеломой (ММ) не достигшие полный ответ после индукционной терапии, включая трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), имеют низкие показатели выживаемости. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что иммунная контрольная точка (PD-L1 / PD-1) играет важную роль в подавлении иммунного надзора против ММ, однако монотерапия ингибиторами PD-1 неэффективна в отношении ММ. Мы предположили, что введение ниволумаба (ингибитора PD-1) во время лимфодеплеции после ауто-ТГСК может улучшить эффективность терапии ингибитором PD-1 у больных ММ.

Цель работы: оценить безопасность и эффективность терапии ингибитором PD-1 ниволумабом в сочетании с ауто-ТГСК у больных ММ, не достигших полный ответ на индукционную терапию.

Материалы и методы: Нами зарегистрировано одноцентровое исследование 1-2 фазы использования ниволумаба с ауто-ТГСК у больных ММ, не достигших полный ответ после индукционной терапии (NCT03292263). Ниволумаб вводили в фиксированной дозе 100 мг в/в в день -3 до ауто-ТГСК и в день+17 после ауто-ТГСК. Режим кондиционирования перед ауто-ТГСК – мелфалан (140–200 мг/м² в/в). Конечными точками были безопасность и общий ответ на терапию. Ответ оценивали на Д+100 после ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение: В настоящее время в исследовании включено 12 больных (8 мужчин и 4 женщины) медиана

возраста 56 (диапазон 45–62) лет. У 2 (16,6%) больных миелома Бэнс-Джонса, у 4 (33,4%) IgA ММ, у 6 (50%) IgG ММ. Все больные, за исключением 2, получали тройные схемы индукционной терапии, медиана 6,5 циклов (диапазон 4–9). После индукционной терапии все пациенты достигли частичный ответ, однако у 3 (25%) больных до ауто-ТГСК выявлено прогрессирование заболевания. Из 12 больных токсичность 3-й степени тяжести по СТСАЕ ver.4 зарегистрирована у 2 больных (у 1 больного инфузионная реакция, у 1 – колит). У остальных больных не было иммуно-опосредованных побочных реакций. Ни у кого из этих больных не наблюдалось первичного неприживания и вторичной недостаточности трансплантата, а среднее время приживания нейтрофилов и тромбоцитов составляло 12 дней (диапазон 10–17) и 14 дней (диапазон 9–18) соответственно. Ответ на терапию оценивали у 10 больных. Медиана наблюдения составила 188 (диапазон, 93–244) дней, ни у одного пациента не было зарегистрировано прогрессирование заболевания или рецидив. Общий ответ на терапию наблюдался у 5(50%) из 10 больных, полный ответ – у 3(30%), достигнут очень хороший частичный ответ у 2 (20%), сохранялся частичный ответ у 4 (40%), у 1 больного с прогрессированием заболевания до ТГСК – стабилизации.

Заключение: Предварительные результаты добавления ниволумаба к ауто-ТГСК показывают относительную безопасность терапии. Эффективность этой комбинации требует дальнейшей оценки.

Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Мотыко Е.В., Фоминых М.С.,
Мартыненко Л.С., Бакай М.П., Клеина Е.В., Руженкова Ю.С., Павленко Н.Б.,
Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА

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

Краткое вступление: Характерными генетическими повреждениями при первичном миелофиброзе (ПМФ) являются драйверные мутации (ДМ) в генах JAK2, CALR, MPL, запускающие процесс автономной пролиферации. Добавочные события в опухолевых клетках могут быть представлены мутациями генов эпигенетической регуляции, в первую очередь, ASXL1. Комбинированные молекулярные дефекты являются причиной разнообразия биологических свойств опухолевых клеток, обуславливающих характер течения и прогноз ПМФ. Определение «фенотипического почерка» мутаций может стать важным инструментом скрининга клональных нарушений миелопоэза на начальных этапах обследования пациента.

Цель работы: Выявить взаимосвязь клинико-гематологических проявлений ПМФ с мутационным статусом генов JAK2, CALR, MPL, ASXL1.

Материалы и методы: В исследование включены 110 больных ПМФ, из них 38 (35%) мужчин, медиана возраста 59 (16–82) лет. Медиана наблюдения 2,6 года (0,1–23 лет). У всех пациентов определяли JAK2V617F-статус (ПДРФ), при JAK2⁺ детектировали мутации в 515 кодоне гена MPL (ПДРФ) и мутации экзона 9 гена CALR (прямое секвенирование). У 106 пациентов выполнено исследование мутационного статуса гена ASXL1 (прямое секвенирование). Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0. При сравнении двоичных данных применяли точный тест Фишера и χ^2 -Пирсона. Для анализа различий непрерывных данных использовали критерий Краскела–Уоллиса и U-тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: ДМ обнаружены у 81,8% пациентов: JAK2⁺ у 50%; CALR⁺ у 26%, MPL⁺ у 6% больных. Тройны-

ми негативными (ТН) были 20 (18%) больных. Мутации в гене ASXL1 выявлены у 22 (20%) больных: в группе CALR⁺ у 8(27%) из 28 больных, ТН у 6(30%) из 20 больных, JAK2⁺ у 6(12%) из 51, MPL⁺ у 2(29%) из 7 больных. У ТН больных отмечены более низкие показатели гемоглобина (101 г/л; $p = 0,006$) и тромбоцитов ($266 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,041$) и более высокие – лейкоцитов ($26,9 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,001$), чем у ДМ⁺ больных. Бластемии $\geq 1\%$ значимо чаще определяли у CALR⁺ (58%; $p = 0,001$) и ТН больных (60%; $p = 0,003$) по сравнению с JAK2⁺ (20%). Концентрация гемоглобина была выше у JAK2⁺ больных, чем у остальных больных (129 против 109 г/л; $p = 0,021$). Мутации в гене ASXL1 были ассоциированы с более низкими показателями тромбоцитов (184 против $530 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,016$), лейкоцитозом более $25 \times 10^9/\text{л}$ (40% против 16%; $p = 0,046$), пальпируемой спленомегалией (93% против 68%; $p = 0,050$) и бластемией $\geq 1\%$ (87% против 27%; $p < 0,001$). Медианы уровня тромбоцитов отличались в группах CALR⁺ и CALR⁻ больных только при учете статуса ASXL1: 799 против $510 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,046$) при ASXL1⁻ и 313 против $164 \times 10^9/\text{л}$;

$p = 0,175$ при ASXL1⁺. Показатели гемоглобина у ТН больных были значимо меньше, чем в группе ДМ⁺ASXL1⁻, независимо от наличия мутации в гене ASXL1 (101 г/л у ДМ⁻ASXL1⁻ и 100 г/л у ДМ⁻ASXL1⁺ против 124 г/л у ДМ⁺ASXL1⁻ больных; $p = 0,05$ и $p = 0,001$ соответственно). Максимальное значение медианы показателей лейкоцитов выявлено у больных ДМ⁻ASXL1⁺ ($51,1 \times 10^9/\text{л}$) и прослеживалась тенденция к его уменьшению в ДМ⁻ASXL1⁻ группе ($21,7 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,155$). При одинаковом ASXL1 статусе значимо отличались уровни лейкоцитов у больных ДМ⁺ и ТН: 7,7 против $51,1 \times 10^9/\text{л}$ при ASXL1⁺ ($p = 0,05$) и 11,7 против $21,7 \times 10^9/\text{л}$ при ASXL1⁻ ($p = 0,022$).

Заключение: Различия, полученные в однородных по драйверной мутации группах в зависимости от ASXL1-статуса, демонстрируют влияние дополнительных генетических дефектов в формировании гематологической картины ПМФ. Это подтверждает необходимость исследования мутаций в генах эпигенетической регуляции, наряду с драйверными мутациями, при диагностике и определении прогноза ПМФ.

Полянская Т.Ю., Февралева И.С., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Сампиев М.С., Мишин Г.В., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю., Королева А.А., Туполева Т.А., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Зоренко В.Ю.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА «ВЫЖИВАЕМОСТЬ» ЭНДОПРОТЕЗОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Остеопороз (ОП) часто является сопутствующей патологией у больных гемофилией (БГ), усугубляя течение гемофилической артропатии, и влияет на «выживаемость» протезов при эндопротезировании. Генетические аспекты развития ОП и осложнений при эндопротезировании у БГ сегодня не изучены. Представляем данные исследования БГ на наличие генетической предрасположенности развития ОП и осложнений при эндопротезировании.

Цель работы: Выявить генетические факторы риска развития резорбции костной ткани и осложнений при эндопротезировании у БГ.

Материалы и методы: Проведено исследование 96 больных тяжелой формой гемофилии (БГ) средний возраст которых составил 39,6 года (min 23, max 68), из них 75(78,1%) больных гемофилией А, 16(16,7%) гемофилией В, 5(5,2%) ингибиторной формой гемофилии. Пациенты были распределены на три возрастные группы: I (до 31 года) – 25 больных, II (31–40 лет) – 31 больной, III (41 и старше) – 40 больных. Пациентам проводились гистологические исследования костной ткани в области пораженного сустава, взятой при эндопротезировании сустава. Денситометрию проводили с помощью ультразвуковой остеоденситометрии на аппарате Omnisense 700. Пациенты были обследованы на антитела к гепатиту С и на наличие РНК гепатита С. ДНК из образцов крови выделяли модифицированным солевым методом с последующим осаждением в этаноле. Для выявления полиморфизмов Taq1, Apa1 и Fok1 рецептора витамина D (PVD) и мутаций гена наследственного гемохроматоза (НГХ) H63D и C282Y проводили мультиплексную аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ). Праймеры и флюоресцентные пробы для АС-ПЦР-РВ были разработаны нами.

Результаты и обсуждение: Гистологически резорбция костной ткани (РКТ) выявлена у 70(72,9%) больных: I – у 14(56%), II – у 22(71%), III – у 34(85%), в то время как при проведении УЗИ-денситометрии остеопения выявлена только в 23,5%. У 39 из 70 больных вместе с РКТ выявлены множественные внутрикостные кровоизлияния. Для БГ характерно возникновение спонтанных внутрикостных кровоизлияний в эпифизах больших трубчатых костей, что влечет за собой РКТ. Во всех возрастных группах пациенты с РКТ в подавляющем большинстве случаев инфицированы гепатитом С – 64(91,4%) из 70: I – 11(78,6%), II – 21(95,5%), III – 32(94,1%), что усугубляет развитие РКТ и повышает риск развития инфекционных осложнений. При исследовании частот встречаемости полиморфизмов гена PVD по маркерам Taq1 и Apa1 мы не нашли отклонений от общей популяции. По маркеру Fok1 выявлена у 27 (28%) больных гомозиготная мутация, что в 2 раза больше, чем в общей популяции (10%). Более того, по данным литературы и нашим результатам наличие гомозиготной мутации по Fok1 повышает риск развития инфекционных осложнений. Что касается гена НГХ, то в популяции исследованных БГ мутации были распределены следующим образом: по маркеру C282Y – 9 гетерозигот (9,4%), гомозигот – нет, по маркеру H63D – гетерозигот – 38(39,5%), гомозигот – 4(4,2%). Это в 1,5–2 раза выше средних значений частоты встречаемости этих аллелей в российской популяции, приведенных в литературе.

Заключение: Мутации гена НГХ являются отягчающим фактором течения гемофилии, возможно, путем увеличения отложения гемосидерина в суставах у БГ и способствуя быстрой прогрессии артропатии. Высокая частота мутаций по Fok1 может усугублять РКТ и повышать риск развития инфекционных осложнений после эндопротезирования. Гепатит С повышает риск развития РКТ, инфекционных осложнений, особенно при выше перечисленных генетических мутациях.

Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Васильева В.А., Дубняк Д.С., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Конова З.В., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ВЛИЯНИЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

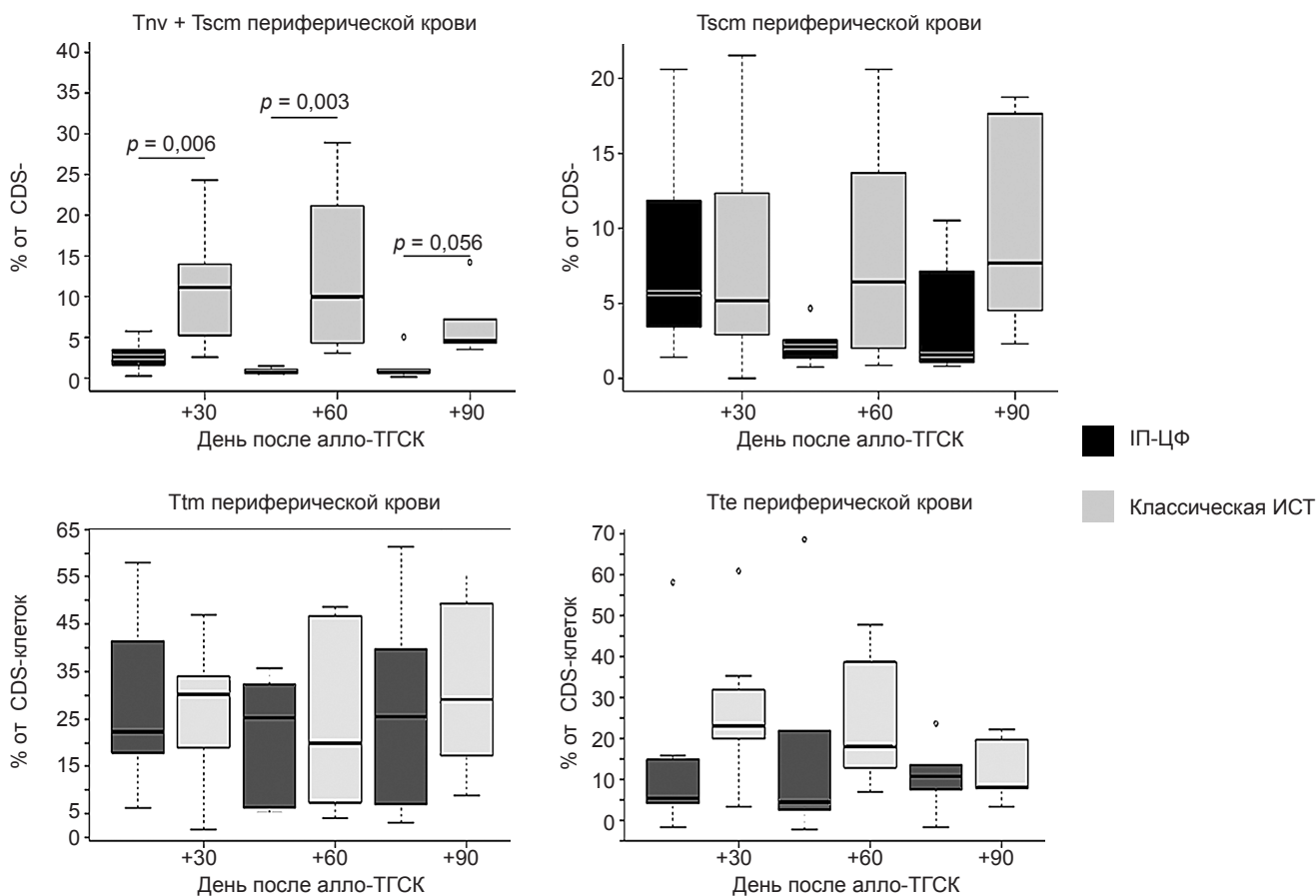
Краткое вступление: Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – это аллоиммунный процесс, в котором участвуют различные субпопуляции Т-клеток памяти. Одним из методов профилактики РТПХ является использование высокодозного посттрансплантационного циклофосфида (ПТ-ЦФ), однако механизм его действия остается до конца не изученным.

Цель работы: Оценить влияние ПТ-ЦФ на восстановление субпопуляций CD8⁺ Т-клеток памяти у больных после алло-ТГСК.

Материалы и методы: Для исследования реконституции субпопуляций Т-клеток памяти использовали нативные образцы периферической крови 19 больных острыми лейкозами (ОЛ) с медианой возраста 36 лет (20–60 лет) на +30, +60, +90 день после алло-ТГСК. Иммуносупрессивная терапия включала в себя классический режим профилактики РТПХ с использованием циклоспорина, микофенолата мофетила и малых доз метотрексата ($n=12$) или режим с ПТ-ЦФ в монорежиме ($n=2$) или в сочетании с циклоспорином и микофенолатом мофети-

лом ($n=5$). С помощью метода многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, США) определены следующие субпопуляции Т-клеток памяти периферической крови: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) – CD8+CD45R0-CCR7+CD28+; Т-клетки центральной памяти (Tcm) – CD8+CD45R0+CCR7+CD28+; Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) – CD8+CD45R0+CCR7-CD28+; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) – CD8+CD45R0+CCR7-CD28-; Т-терминальные эффекторы (Te) – CD8+CD45R0-CCR7-CD28-. Для исключения из анализа мертвых клеток применяли 7-AAD. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Весь анализ данных проводили с использованием SPSS ver 23. (IBM, Chicago, Ill., США).

Результаты и обсуждение: На всех контрольных точках после алло-ТГСК количество CD8⁺ наивных и стволовых Т-клеток памяти (Tnv+Tscm) после использования ПТ-ЦФ значимо меньше в сравнении с использованием классического режима иммуносупрессивной терапии. На +30 день количество Tnv+Tscm составило 2,36% (1,34–2,79%) после ПТ-ЦФ в



сравнении с 8,34% (5,88–12,05%) после классического режима профилактики РТПХ ($p = 0$); на +60 день – 0,27% (0,22–1,18%) и 6,87% (3,95–15,18%) соответственно ($p = 0,003$); на +90 день – 1,85% (0,62–2,71%) и 7,83% (5,13–9,33%) соответственно ($p = 0,015$). Количество клеток в субпопуляциях CD8+ Т-клеток центральной памяти, транзитной памяти, эффекторной памяти и терминальных эффекторов (Tcm, Ttm, Tem, Tte) достоверно не изменялось в зависимости от режима профилактики РТПХ (см. рисунок).

Заключение: Значимое уменьшение пула CD8+ наивных и стволовых Т-клеток памяти (Tnv+Tscm) при сохранении субпопуляции CD8+ Т-клеток центральной памяти (Tcm) и эффекторного пула Т-клеток (CD8+ Ttm, Tem, Tte) после ПТ-ЦФ может являться одним из ключевых механизмов его иммуносупрессивного воздействия, что, вероятно, способствует профилактики острой РТПХ.

Потапенко В.Г., Козыро В.В., Самородова И.А., Климович А.В.,
Попова М.О., Михайлова Н.Б., Медведева Н.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЖИМА ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ «SC-EPOCH-RR» У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой И ЛИМФОМой БЕРКИТТА

Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург;
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: ВИЧ-ассоциированные диффузная В-крупноклеточная (В-ККЛ) и лимфома Беркитта (ЛБ) сходны по течению и прогнозу. Высокодозная химиотерапия таких пациентов сопряжена с высоким риском инфекционных и токсических осложнений за счет иммунодефицита, частой коинфекции вирусным гепатитом, перекрестным взаимодействием с антиретровирусной терапией. Необходимо использование новых режимов лечения, позволяющих уменьшить фармацевтическую нагрузку без значимой потери эффективности.

Цель работы: Анализ эффективности и переносимости курса «SC-EPOCH-RR» у больных ЛБ и диффузной В-ККЛ, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: Проспективное исследование проведено в отделении химиотерапии для онкологических и гематологических больных городской клинической больницы №31 Санкт-Петербурга. В группу включены последовательно 15 больных (2 женщины и 13 мужчин) ВИЧ-ассоциированной ЛБ ($n = 8$) и диффузной В-ККЛ ($n = 7$). Медиана возраста 37 лет (33–43 года). Медиана наблюдения 30 мес (12–33 мес). У 6 больных отмечена коинфекция гепатитами В и С, у 3 только гепатитом С, у 1 – гепатитом В и D, у 5 – коинфекции не выявлено. Все больные получали антиретровирусную терапию (АРВТ) без перерыва на период введения цитостатиков. У 5 больных АРВТ была начата одновременно с химиотерапией. Медиана CD4+ Т-клеток на момент начала химиотерапии составила 225 клеток/мл (50–500 клеток/мл), вирусная нагрузка 38000 копий РНК в 1 мл (400–75000 копий/мл). Диагноз лимфомы установлен на основании критериев ВОЗ, у 2 больных диагностирована локализованная, у 13 – распространенная стадия. У 2 больных в дебюте диагностирован нейрорлейкоз, у 2 – поражение костного мозга. Курс SC-EPOCH-RR состоял

из 96-часового введения комбинации винкристина (0,4 мг/м² в сутки), доксорубина (10 мг/м² в сутки), эпопозиды (10 мг/м² в сутки), однократного введения циклофосфана (750 мг/м²) в 5-й день, преднизолона (60 мг/м²) с 1-го по 5-й день, ритуксимаба (375 мг/м²) и интратекального введения цитостатиков (метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг, цитарабин 40 мг) в 1-й и 5-й день схемы. С 6-го дня и до восстановления гранулопоэза вводили филграстим 480 мкг/сут. Ритуксимаб не вводили при количестве CD4+ Т-клеток менее 100 кл/мл. После каждого курса проводили КТ-рестадирование. Лечение завершали при развитии тяжелых осложнений или достижении полного ответа (в последнем случае после достижения КТ-ответа проводили еще один курс), но не более 6 курсов. В случае прогрессирования химиотерапию интенсифицировали.

Результаты и обсуждение: Медиана количества курсов у больных, завершивших химиотерапию ($n = 12$) – 4 (3–6 курсов). У всех больных после каждого курса отмечено развитие нейтропении менее 0,5 кл/мл. У 3 больных химиотерапия завершена преждевременно в связи печеночной токсичностью, тяжелыми инфекционными осложнениями. 3 больных умерли от осложнений связанных с химиотерапией (ЦМВ-инфекция, бактериальный сепсис, вторичный гемофагоцитарный синдром). Из 13 больных, завершивших химиотерапию 10 больных достигли полного ответа, 1 – частичного, у 2 больных зафиксированы раннее прогрессирование и поздний рецидив. Выживаемость ($n = 16$): бессобытийная – 67% (рис. 1), общая двухлетняя – 74,4% (рис. 2). Медиана выживаемости не достигнута.

Заключение: Режим SC-EPOCH-RR является эффективным и переносимым курсом у больных ВИЧ-ассоциированными ЛБ и диффузной В-ККЛ. Необходимо продолжение наблюдений с включением большего количества пациентов.

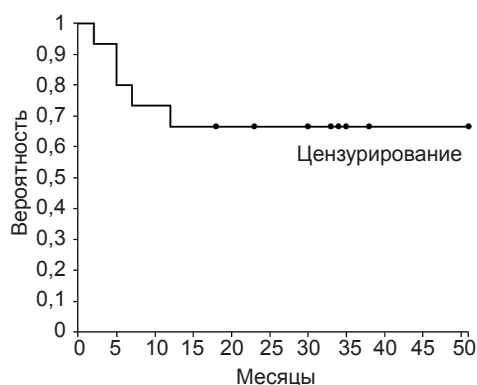


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость.

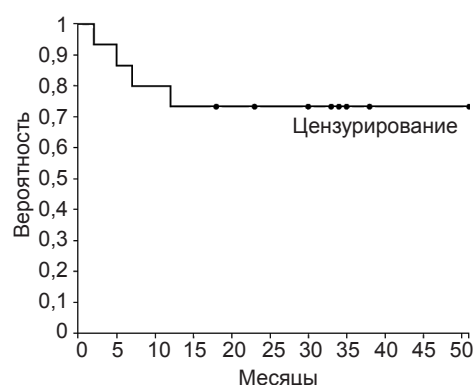


Рис. 2. Общая выживаемость

Потапенко В.Г., Павлова Л.А., Козыро В.В., Самородова И.А., Климович А.В., Медведева Н.В.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХОЛОДОВОЙ АГГЛЮТИНИНОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Холодовая агглютининовая болезнь (ХАБ) – это форма хронической аутоиммунной гемолитической анемии, вызываемая антиэритроцитарными антителами системы комплемента и иммуноглобулинами класса М (IgM). Выделяют две формы ХАБ: первичную (идиопатическую) и вторичную (ассоциированную с злокачественными заболеваниями, коллагенозами, инфекциями). ХАБ при отсутствии клинических симптомов не требует специфической терапии. При необходимости проведения лечения применение глюкокортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза, спленэктомии, как правило, малоэффективно. Ритуксимаб эффективен у части больных.

Цель работы: Анализ течения и результатов терапии группы больных холодовой агглютининовой болезнью.

Материалы и методы: Проанализированы данные 14 больных ХАБ (11 женщин и 3 мужчин), получавших лечение в период с 2010 по 2016 гг. Медиана возраста 57 лет (37–85 лет). В исследование были включены 14 больных, из них 8 больных идиопатической формой, 1 – ассоциированной с карциномой предстательной железы, 1 – Т-клеточной лимфомой, 1 – заболеванием соединительной ткани неуточненным, 1 – в составе синдрома Фишера–Эванса, после инфекции: 1 – ЦМВ, 1 – листериоз. Диагноз ХАБ был установлен на основании выявления холодовых антиэритроцитарных антител и биохимических при-

знаков активного гемолиза. Оценка эффекта происходила по клиническим и лабораторным данным. 7 больных получали преднизолон, 1 – азатиоприн, 1 – циклоспорин А, 1 – микофенолат мофетил, 1 – циклофосфан без эффекта. У 5 больных с рефрактерностью к предшествующей терапии были показания к смене лечения: непереносимость холода у 1 больной идиопатической ХАБ, тяжелый анемический синдром (идиопатическая форма, вторичная после листериоза, коллагеноза, в составе синдрома Фишера–Эванса, $n = 4$). Проведена терапия ритуксимабом: четыре еженедельных введения по 375 мг/м². В таблице приведены медианы (в скобках приведены 1-й и 3-й квартиль) лабораторных показателей больных со стабильным содержанием гемоглобина не получающие иммуносупрессивную терапию, до и после терапии ритуксимаба. нд – нет данных. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Результаты и обсуждение: У больной с холодовой непереносимостью клинического эффекта достигнуто не было. У пациентов с анемическим синдромом достигнут стойкий клинический и лабораторный ответ в виде разрешения гемолиза. Медиана наблюдения 48,5 мес (от 21 до 83 мес).

Заключение: ХАБ, как правило, характеризуется длительным течением, стабильным содержанием гемоглобина, без потребности в иммуносупрессивной терапии. При наличии показаний к лечению ритуксимаб может являться препаратом выбора. Необходимы дальнейшие исследования

Потапенко В.Г., Первакова М.Ю., Лапин С.В., Титов А.К., Суркова Е.А., Климович А.В., Петрова Н.Н., Черноокая Н.Ю., Скоробогатова Н.В., Миронова О.П., Потихонова Н.А., Кулибаба Т.Г., Медведева Н.В.

РОЛЬ ОБЩЕГО И ГЛИКОЗИЛИРОВАННОГО ФЕРРИТИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОМ ДИАГНОЗЕ СЕПСИСА И ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА

СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»;

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»;

ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет» Санкт-Петербург

Краткое вступление: Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) – реакция избыточного воспаления, клинически и лабораторно схожая с сепсисом. Проведение дифференциального диагноза затруднено. При обоих состояниях повышается уровень сывороточного ферритина, однако при ВГФС изменяется фракционный состав ферритина в сторону снижения гликозилированной и повышения негликозилированной фракции.

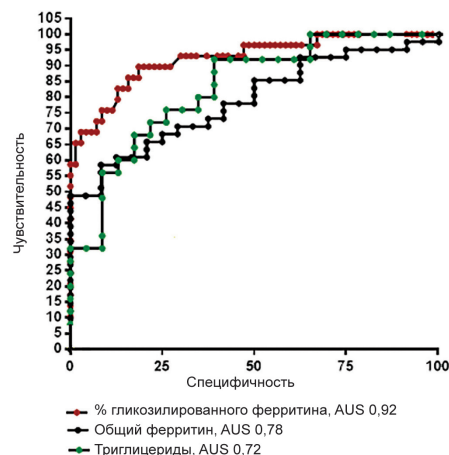
Цель работы: Анализ различий биохимического и цитокинового профиля пациентов с тяжелым сепсисом и ВГФС.

Материалы и методы: Проспективное исследование проведено на базе отделений гематологии городской клинической больницы №31, Санкт-Петербург. Проанализированы данные 64 пациентов: 40 больных ВГФС, медиана возраста 57 (8–74) лет и 24 пациента с тяжелым сепсисом, медиана возраста 57,5 (18–82) лет. У всех больных ВГФС отмечалась фебрильная лихорадка рефрактерная к противомикробным мероприятиям и необъяснимая цитопения, диагноз установлен на основании критериев HLH-2004. Диагноз «тяжелый сепсис» поставлен на основании наличия очага инфекции, системной воспалительной реакции и признаков тяжелой полиорганной недостаточности. Проведено сравнение биохимических показателей в сыворотке крови: лактатдегидрогеназы, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, МНО, С-реактивного белка, прокальцитонина, общего и гликозилированного ферритина (%ГФ), а также уровней цитокинов: растворимых CD25 и CD163, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ . Для статистической обработки результатов использованы критерии Манна–Уитни, χ^2 , ROC-анализ.

Результаты и обсуждение: При ВГФС уровень триглицеридов и ферритина достоверно выше, а гликозилирование достоверно

ниже, чем при сепсисе ($p < 0,01$). По данным ROC-анализа диагностическая значимость фракционного состава ферритина превышает значимость триглицеридов и общего ферритина. По остальным показателям различия неспецифичны (МНО, С-реактивный белок, прокальцитонин, креатинин), либо они отсутствуют.

Заключение: Диагностическое значение фракционного анализа ферритина существенно превышает значение триглицеридов и общего ферритина и является значимым фактором в дифференциальном диагнозе между тяжелым сепсисом и ВГФС.



Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Мельниченко В.Я., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б.

ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

КГКУЗ «Красноярский краевой центр крови №1», Красноярск;
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Краткое вступление: Ежегодно в мире выполняется более 50000 пересадок кроветворных стволовых клеток, самым частым (57–59%) видом которых является трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Химиотерапия и ауто-ТГСК сопровождаются угнетением кроветворения, которое часто требует заместительного введения компонентов донорской крови.

Цель работы: Оценить потребность в трансфузионной помощи у больных после ауто-ТГСК.

Материалы и методы: Изучили 169 случаев ауто-ТГСК у пациентов с аутоиммунными ($n = 87$) и онкогематологическими ($n = 82$) заболеваниями. Кровотечений не зарегистрировано, летальных исходов – 2. Тромбоциты переливали согласно правилам НМХЦ им. Пирогова профилактически, если их концентрация в крови была ниже $10 \times 10^9/\text{л}$. Перелито 158 доз аферезных тромбоцитов 104 реципиентам. Доза содержала не менее 2×10^{11} клеток. Эритроциты переливали на основе комплексной диагностики клинических и лабораторных признаков анемии по «Правилам назначения компонентов крови», принятым в Пироговском центре. Обычно для реципиентов ауто-ТГСК целевая концентрация гемоглобина равна 80 г/л. Перелито 55 доз эритроцитарной взвеси 37 реципиентам. Изучили частоту и объем трансфузий концентратов тромбоцитов и эритроцитарной взвеси больным после ауто-ТГСК. Выявили потребность в компонентах крови у данной группы пациентов.

Результаты и обсуждение: Установлено, что 99% онкогематологических больных нуждаются в трансфузиях тромбоцитов, из них 47% получили 2 и более доз. В группе аутоиммунных заболеваний 26% больных получили трансфузии тромбоцитов, большинству из

них достаточно 1 дозы. Частота переливания донорских тромбоцитов у онкогематологических больных в 3,7 раз выше, чем у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Потребность в тромбоцитах у больных аутоиммунными заболеваниями составляет в среднем 0,3 дозы на пациента; у онкогематологических больных – 1,6 доз. Установлено, что 22% от всех пациентов с ауто-ТГСК нуждаются в трансфузиях эритроцитов, из них большинству (70%) больных для восполнения дефицита гемоглобина достаточно одной донорской дозы. Повторное переливание эритроцитов требуется лишь 7% реципиентов ауто-ТГСК. Выявлены отрицательные корреляции между концентрацией гемоглобина в начале ауто-ТГСК и потребностью в трансфузиях эритроцитов. В ходе ауто-ТГСК в трансфузиях эритроцитов нуждаются 6% больных аутоиммунными и 39% больных онкогематологическими заболеваниями. Потребность в эритроцитах у пациентов с аутоиммунными заболеваниями составляет в среднем 0,1 дозы на больного, а у онкогематологических больных – 0,6 доз.

Заключение: В трансфузиях тромбоцитов после ауто-ТГСК нуждаются 99% больных онкогематологическими и 26% больных аутоиммунными заболеваниями. Частота трансфузий донорских тромбоцитов у онкогематологических больных в 3,7 раз выше, чем среди больных аутоиммунными заболеваниями. Потребность в тромбоцитарном концентрате у больных аутоиммунными заболеваниями составляет в среднем 0,3 дозы на пациента; у онкогематологических – 1,6 доз. В ходе ауто-ТГСК в переливании эритроцитов нуждаются 39% больных онкогематологическими и 6% – аутоиммунными и заболеваниями. Потребность в эритроцитах у больных аутоиммунными заболеваниями составляет в среднем 0,1 дозы на пациента, а у онкогематологических – 0,6 доз.

Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В., Калмыкова О.С., Галузьяк В.С., Гапонова Т.В.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В КАЧЕСТВЕ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ТРАНСФУЗИЯМ ДОНОРСКИХ ТРОМБОЦИТОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Множественные трансфузии концентратов тромбоцитов (КТ) у гематологических больных могут стать причиной аллоиммунизации (образование анти-HLA и анти-НРА аллоантител к тромбоцитам). Клинически это проявляется рефрактерностью к трансфузиям КТ, что неблагоприятно влияет на проведение адекватной комплексной терапии. Таким больным целесообразно проводить индивидуальный подбор тромбоцитов. В случаях высокой степени аллоиммунизации, когда индивидуальный подбор затруднен или невозможен, методом выбора является плазмаферез (ПФ).

Цель работы: Оценить эффективность процедур ПФ в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов у больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ.

Материалы и методы: С сентября 2015 по декабрь 2017 г. в клиниках центра наблюдалось 92 больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ (37 мужчин и 55 женщин), медиана возраста составила 43(18–71) года, из них 19 больных апластической анемией (АА), 18 – миелодиспластическим синдромом (МДС), 48 – острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 7 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Всем больным проводили трансфузии КТ по индивидуальному подбору. Учитывая неэффективность 1-й линии гемотрансфузионной терапии (трансфузии по индивидуальному подбору), у 27(29%) из 92 больных возникла необходимость в проведении процедур ПФ в качестве 2-й линии терапии. Больные: АА 4 (21%); МДС 6 (33%); ОМЛ 13 (27%); ОЛЛ 4 (57%). Медиана возраста составила 48 (23–71) лет (9 мужчин и 20 женщин). Высокая степень аллоиммунизации (степень активности аллоантител выше 80 условных единиц – RU) отмечалась у 10 из 27 больных. Невысокая степень аллоиммунизации (степень активности аллоантител ниже 80 RU) отмечалась у 17 из 27 больных. Проведено от 1 до 15 процедур (в среднем 6) на сепараторе крови PCS2 (Haemonetics). Объем удаленной плазмы за 1 процедуру в среднем составил 1100 мл (1800/600). Средний интервал между процеду-

рами у больных с невысокой степенью аллоиммунизации составил 3 дня, с высокой степенью – 1 день. Все больные получали трансфузии КТ по индивидуальному подбору с помощью перекрестного совмещения на анализаторе Galileo-Neo(Immucor) сразу после процедуры ПФ. Эффективность ПФ+индивидуальный подбор оценивали по абсолютному приросту (АПТ) и скорректированному приросту тромбоцитов (СПТ), купированию геморрагического синдрома, по вероятности подбора пар «донор-реципиент», которая определялась по степени активности аллоантител.

Результаты и обсуждение: У 25 из 27 больных проведение ПФ в сочетании с индивидуально подобранными трансфузиями КТ способствовало купированию геморрагического синдрома, увеличению АПТ с $3,25 \times 10^9/\text{л}$ (-11/30) до $29,28 \times 10^9/\text{л}$ (2/79) и СПТ с $1,28 \times 10^9/\text{л}$ (-2/9) до $10,64 \times 10^9/\text{л}$ (1/36). Также способствовало увеличению интервала между трансфузиями КТ, вероятности подбора пары «донор-реципиент». Степень активности аллоантител снизилась у 13 больных ОМЛ с 50–99 до 5–40 RU, у 4 больных АА с 75–99 до 5–50 RU, у 6 больных МДС с 55–99 до 10–35 RU, у 4 больных ОЛЛ с 80–99 до 5–45 RU. У 2 больных (1 больной АА и 1 больной ОМЛ) эффекта не отмечено: степень активности аллоантител до ПФ и после составляла 99 RU, что не позволило подобрать совместимые пары «донор-реципиент» и провести эффективную трансфузию КТ.

Заключение: При неэффективности индивидуального подбора у больных с рефрактерностью к трансфузиям КТ в качестве 2-й линии терапии следует применять ПФ. Проведение ПФ снижает степень активности аллоантител и в сочетании с индивидуальным подбором увеличивает вероятность совместимых пар «донор-реципиент», повышает клиническую эффективность и иммунологическую безопасность трансфузий. При неэффективности терапии ПФ+индивидуальный подбор необходимо исключать синдром повышенного потребления и другие механизмы развития рефрактерности.

Саржевский В.О., Самойлова А.А., Дубинина Ю.Н., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМЫ ВЕЕАС КАК РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ И РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Существует несколько наиболее часто используемых режимов кондиционирования для проведения высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) больным лимфопролиферативными заболеваниями (ЛЗ). Однако данные о проведении рандомизированных исследований, которые бы сравнивали эффективность разных режимов и их токсичность, отсутствуют. Внедрение новых схем кондиционирования, определение их эффективности и токсичности, сравнение полученной информации с уже существующими схемами позволит оптимизировать подходы к лечению ЛЗ.

Цель работы: Оценка безопасности и эффективности схемы ВеЕАС в качестве режима кондиционирования перед ауто-ТГСК для лечения первично-резистентных и рецидивирующих форм ЛЗ (ClinicalTrials.gov NCT03315520).

Материалы и методы: С января 2016 по август 2017 г. в исследование включены 93 больных (42 женщины и 51 мужчина), медиана возраста 33 года (18–65 лет), из них 60 больных лимфомой Ходжкина, 33 больных неходжкинскими лимфомами. Опухолевый статус до ТГСК представлен в табл. 1. Медиана наблюдения составила 12 мес. Режим кондиционирования ВеЕАС: повышающиеся дозы бендамустина 160 мг/

м², 180 мг/м², 200 мг/м², вводимые в Д-6 и Д-5, комбинированные с фиксированными дозами: цитарабина 200 мг/м² каждые 12 ч Д-4 – Д-1, эпопозида 200 мг/м² Д-4 – Д-1, циклофосфида 140 мг/м² Д-4 – Д-1

Результаты и обсуждение: В I фазе исследования, предполагавшей 3 когорты по 3 пациента, когда доза бендамустина повышалась со 160 до 200 мг/м², вводимая в Д-6 и Д-5, проявлений дозолимитирующей токсичности не выявлено. В последующем 84 больных получали бендамустин в дозе 200 мг/м². Данные по гематологической токсичности и токсических эффектах ЖКТ представлены в табл. 2–4. Кардиотоксические

Таблица 3

Мукозит ротовой полости (шкала оценки мукозита ВОЗ) после проведения кондиционирования по схеме ВеЕАС

	Нет мукозита	Степень тяжести мукозита			
		I	II	III	IV
Число больных	23	18	36	12	4
(% от общей группы)	(24,7%)	(19,4%)	(38,7%)	(12,9%)	(4,3%)

Таблица 4

Мукозит тонкой и толстой кишки после проведения кондиционирования по схеме ВеЕАС (шкала оценки Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v 4.03).

	Нет диареи	Степень тяжести диареи			
		I	II	III	IV
Число больных	57	16	6	13	1
(% от общей группы)	(61,3%)	(17,2%)	(6,5%)	(13,9%)	(1,1%)

Таблица 1

Опухолевый статус до и после, через 2–3 месяца после ТГСК

Эффект лечения	До ауто-ТГСК		После ауто-ТГСК	
	абс.	%	абс.	%
Полная ремиссия	43	46,2	55	59,1
Частичная ремиссия	47	50,6	19	20,4
Стабилизация	3	3,2	1	1,1
Прогрессирование/рецидив	0	16	17,2	
Не оценивали	0	2	2,2	

Таблица 2

Гематологическая токсичность режима ВеЕАС

Показатель, медиана	Характеристика
День (после трансплантации) максимального снижения нейтрофилов	Д+5
Длительность агранулоцитоза (нейтрофилы $0,5 \times 10^9/л$), дни	8
Максимальное снижение показателей тромбоцитов	$5 \times 10^9/л$
Длительность тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/л$, дни	11
День максимального снижения гемоглобина	Д+9
Показатель максимального снижения концентрации гемоглобина	82 г/л

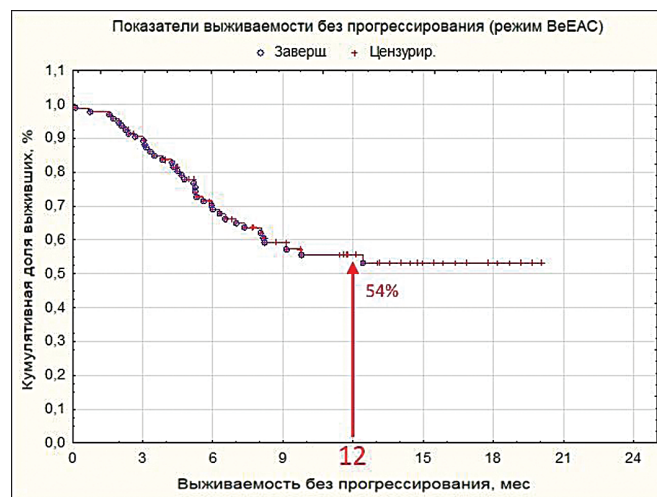


Рис. 1. Медиана однолетней выживаемости без прогрессирования (PFS).



Рис. 2. Медиана однолетней общей выживаемости (OS).

эффекты были выявлены у 7 (7,5%) больных и проявлялись в виде гидроперикарда, сухого перикардита, пароксизма трепетания предсердий, острой бивентрикулярной недостаточности

сти и острой постцитостатической кардиомиопатии. Легочная токсичность наблюдалась у 2 (2,15%) больных – постцитостатический пульмонит. Печеночную токсичность, оценивали у 22 (23,65%) больных по уровню печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и билирубина, преимущественно I стадия. Опухолевый статус после ТГСК представлен в табл. 1. За период наблюдения умерли 12 (12,9%) больных. Причины летального исхода: 4 больных от прогрессирования основного заболевания, 3 – кардиотоксичность, 1 – сепсис, 2 – кровотечение, 1 – отек легких во время проведения лучевой терапии, 1 – постоперационные осложнения, не связанные с основным заболеванием (холецистэктомия). Ранняя посттрансплантационная летальность (до Д+30) у (22,1%) больных, причины: 1 – осложнения сепсиса, 1 – острая кардиотоксичность. Медианы однолетней выживаемости без прогрессирования (PFS) и однолетней общей выживаемости (OS) составили 54 и 86% соответственно (рис. 1, 2).

Заключение: Полученные данные позволяют сделать вывод о безопасности режима ВЕАС. Необходимо дальнейшее наблюдение за больными с целью оценки поздних токсических эффектов и показателей выживаемости в отдаленном периоде.

Семенова Н.Ю., Ругаль В.И., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С.

ОСОБЕННОСТИ СТРОМАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С НЕЭФФЕКТИВНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Краткое вступление: Высокодозная химиотерапия и последующая трансплантация аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) широко используются на этапе консолидации ремиссии у больных множественной миеломой (ММ). Однако, не у всех пациентов ауто-ТГСК является эффективной. К группе пациентов с неэффективной ауто-ТГСК относятся пациенты с неудачной мобилизацией и/или с ранним рецидивом. Успех процедуры зависит в каждом случае от многих причин, среди которых возраст и состояние пациента, сопутствующие заболевания, характер предшествующей терапии, число лечебных циклов и др. Также для успеха трансплантации имеет значение состояние ниши гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), подвергающихся вредному воздействию агрессивной химиотерапии, успешность хоминга и закрепления перелитых ГСК в нишах, что во многом определяется морфофункциональными особенностями основных стромальных компонентов ниши.

Цель работы: Оценить морфофункциональные особенности основных стромальных компонентов ниши ГСК у больных множественной миеломой и неэффективной ауто-ТГСК.

Материалы и методы: Материалом исследований послужили трепанобиоптаты подвздошной кости 12 больных прогрессирующей ММ (5 мужчин и 7 женщин) в возрасте 52–68 лет (медиана 57 лет). У 7 больных отмечалась неэффективная мобилизация ГСК, у 5 – ранний рецидив после ауто-ТГСК. В работе использовали гистологические, гистохимические, иммуногистохимические и морфометрические методы исследования.

Результаты и обсуждение: Оценка объема инфильтрации костного мозга плазматическими клетками является одним из главных критериев диагностики ММ. При гистологическом исследовании трепанобиоптатов подвздошной кости больных ММ в костном мозге обнаруживалась неоднородная клеточная инфильтрация миеломными клетками. В исследуемой группе

были выделены все типы инфильтрации костного мозга: очаговая (2 случая), интерстициальная 5–10% поражения (4 случая), интерстициальная 20–30% поражения (4 случая), диффузная (2 случая). В половине случаев (у 6 больных) объем поражения костного мозга не превышал 10%. Нами был проведен гистоморфометрический анализ нишеобразующих структур микроокружения костного мозга: сосудов микроциркуляторного русла, эндостальных клеток, белков экстрацеллюлярного и интра-трабекулярного матрикса (коллагены I, III, IV). Были отмечены следующие тенденции: у 8 больных наблюдалось увеличение количества сосудов микроциркуляции, особенно в субэндостальной зоне $15,2 \pm 2,8\%$ по сравнению с $9,1 \pm 1,2\%$ в контрольной группе доноров костного мозга. На эндосте отмечалось увеличение количества клеток на единицу длины костной трабекулы $2,7 \pm 0,5$ по сравнению с $1,4 \pm 0,2$ в контроле. При объеме поражения костного мозга более 30% отмечалась ярко выраженная экспрессия CD56-клетками опухоли, с усилением в субэндостальной зоне. Остеолизис у пациентов отмечался по типу гладкой резорбции. Усиление экспрессии коллагена IV типа наблюдалось повсеместно вокруг всех сосудов микроциркуляции, венул, артериол. При импрегнации препаратов серебром у 1/3 пациентов отмечались зоны ретикулинового склероза в субэндостальных областях и вокруг синусов костного мозга. Эти данные подтверждают идею о том, что опухолевые клетки изменяют микроокружение и имеют огромное влияние на структуру гемопоэтической ниши.

Заключение: Отмеченные особенности ключевых стромальных элементов костномозговых ниш ГСК свидетельствуют о серьезном нарушении их морфофункционального статуса, что непосредственным образом отразилось на результатах ауто-ТГСК. Исследования стромального компонента костного мозга могут дать клиницистам дополнительную информацию для успешной подготовки больных ММ к ауто-ТГСК.

Сидорова Ю.В., Чернова Н.Г., Смирнова С.Ю., Рыжикова Н.В., Никулина Е.Е., Алексенко М.Ю., Сеницына М.Н., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ АНГИОИММУНБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ RHOA GLY17VAL АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ С LNA-МОДИФИЦИРОВАННЫМИ ПРАЙМЕРАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – вид периферической Т-клеточной лимфомы (АИТЛ), характеризующейся сравнительно небольшим количеством опухолевых клеток на фоне выраженного микроокружения. Недавно обнаруженная точечная соматическая мутация *ras*-гомологичной малой гуанозин-трифосфатазы А типа (*RHOA*) Gly17Val выявляется у 53–71% больных АИТЛ и позволяет определить количество имеющихся опухолевых клеток. Для количественного определения данной мутации можно использовать аллель-специфичную ПЦР, чувствительность детекции опухолевых клеток которой не превышает 1%. Использование LNA (locked nucleotide acid) модифицированных аллель-специфичных праймеров в некоторых случаях позволяет увеличить чувствительность методики. LNA нуклеотид обладает большей связывающей способностью при

комплементарном взаимодействии нуклеотидов и его наличие на 3' конце праймера приводит к увеличению специфичности аллель-специфичной амплификации.

Цель работы: Разработка высокочувствительного метода детекции мутации *RHOA* Gly17Val для количественной оценки минимальной резидуальной болезни (МРБ) с помощью LNA-модифицированных праймеров.

Материалы и методы: Мутацию *RHOA* Gly17Val анализировали с помощью количественной TaqMan аллель-специфичной ПЦР. Для амплификации использовали LNA-модифицированные праймеры. В дебюте заболевания и в процессе терапии были исследованы образцы костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) у 10 больных, достигших клинико-гематологической ремиссии. Контрольные точки: перед началом терапии, после завершения индукционной терапии, че-

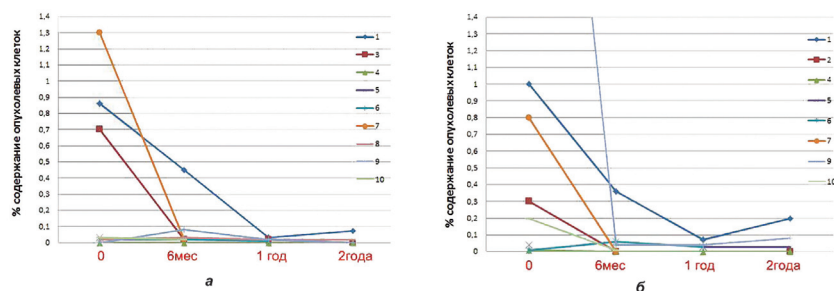
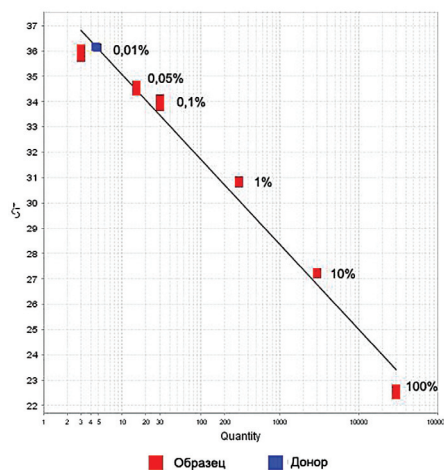


Рис. 2. Мониторинг количества опухолевых клеток в процессе лечения в костном мозге (а), в крови (б), после завершения индукционной терапии, через 1 и 2 года поддерживающей терапии.

◀ Рис. 1. Результаты количественной ПЦР в режиме реального времени определения мутации *RHOA* Gly17Val; стандартная кривая на основе серийных разведений опухолевой ДНК в нормальной ДНК – 100%; 10%; 1%; 0,1%; 0,05%; 0,01% (красный цвет – образец, синий цвет – ДНК донора).

Таблица 1

Мониторинг процентного содержания клеток с мутацией *RHOA* Gly17Val в периферической крови и костном мозге у больных в дебюте АИТЛ и в процессе терапии

№	Перед началом терапии		После завершения индукционной терапии		Через 1 год поддерживающей терапии		Через 2 года поддерживающей терапии	
	ПК	КМ	ПК	КМ	ПК	КМ	ПК	КМ
1	1	0,86	0,36	0,45	0,07	0,03	0,2	0,07
2	0,3	НД	0	0	НД	НД	0	НД
3	НД	0,7	НД	0,02	НД	0,02	НД	0
4	0,01	НД	0	0	0	0	0	0
5	0,04	0,03	НД	НД	0,03	0,01	0,1	НД
6	0,01	0,02	0,06	0,02	0,03	0,01	0,04	НД
7	0,8	1,3	0	0,02	НД	НД	НД	НД
8	НД	0,02	НД	0,03	НД	0,02	НД	0,02
9*	5	НД	0,04	0,08	НД	0,02	0,08	НД
10	0,2	0,03	0,01	0,02	НД	НД	НД	НД

Примечание. Розовым цветом выделены положительные результаты с количеством клеток более 0,05%, желтым – сомнительные результаты с количеством клеток 0,01–0,05%, зеленым – негативные результаты. * – У больного дополнительное исследование ПК через полгода после завершения поддерживающей терапии показало наличие 0,04% клеток с мутацией *RHOA*. НД – нет данных, ПК – периферическая кровь, КМ – костный мозг.

рез 1 и 2 года поддерживающей терапии малыми дозами цитостатических препаратов или иммуномодулирующей терапии).

Результаты и обсуждение: Методом серийных разведений и построения стандартной кривой было показано, что чувствительность количественного определения достигает 0,05% опухолевых клеток в образце (5×10^{-4}) (рис. 1). При этом чувствительность неколичественного определения достигала 0,01% (10^{-4}), что в 100 раз превышает чувствительность обычной методики аллель-специфичной ПЦР. Было показано, что у всех обследованных пациентов достигнут либо полный, либо частичный молекулярный ответ (рис. 2). Несмотря на достигнутую клинико-гематологическую ремиссию, у 7 из 10 больных сохранялась персистенция в крови и КМ опухолевых клеток с мутацией RHOA Gly17Val. На фоне поддерживающей терапии у 2 больных количество опухоле-

вых клеток в ПК или КМ оставалось выше 0,05%, у 1 больного наблюдался рост опухолевых клеток до 0,1% (табл. 1). Увеличивающееся количество клеток с мутацией RHOA Gly17Val может быть предиктором рецидива заболевания. Полученные данные необходимо использовать для решения вопроса о коррекции противоопухолевой терапии.

Заключение: Количественная оценка мутации RHOA Gly17Val с помощью LNA-модифицированных праймеров является высокочувствительным методом детекции МРБ. Было показано, что после завершения индукционной химиотерапии у большинства больных с АИТЛ, сохраняется персистенция опухолевых клеток с мутацией RHOA Gly17Val. Данный метод необходимо ввести в стандартные протоколы ведения пациентов с АИТЛ для оценки эффективности и длительности противоопухолевой терапии.

Сизикова С.А., Пронкина Н.В., Баторов Е.В., Баторова Д.С., Ушакова Г.Ю., Сергеевичева В.В., Гилевич А.В., Аристова Т.А., Крючкова И.В.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕМИССИИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии ФАНО РФ, Новосибирск, Россия

Краткое вступление: Множественная миелома (ММ) – злокачественное заболевание с клональной пролиферацией в костном мозге аномальных плазматических клеток (ПК), секретирующих моноклональный протеин. В последние годы использование новых лекарственных препаратов направленного действия и высокодозной химиотерапии (ХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) привело к увеличению частоты достижения полной ремиссии (ПР) и значительному увеличению общей выживаемости (ОВ). Однако у большинства больных в дальнейшем наблюдается рецидив заболевания, что связано с сохранением остаточных опухолевых клеток, известных как минимальная остаточная болезнь (МОБ). Появилась необходимость в более глубокой оценке полноты ремиссии, выделении групп пациентов с низким и высоким риском прогрессии и оптимизации поддерживающей терапии.

Цель работы: Оценить глубину ремиссии у больных ММ, которым выполнена высокодозная ХТ с ауто-ТГСК, с помощью оценки МОБ методом мультипараметрической проточной цитофлуориметрии, а также ОВ и безрецидивную выживаемость (БРВ).

Материалы и методы: В исследование включены 42 больных ММ, которым с мая 2014 по октябрь 2017 выполнена высокодозная ХТ с ауто-ТГСК. Согласно классификации Durie–Salmon 33 больных имели III стадию болезни, 8 больных – II стадию, 1 больной – I стадию. Медиана возраста 53 года (36–66 лет). Ответ на лечение оценивали согласно критериям EBMT. Перед ауто-ТГСК у 18 больных диагностирована ПР, у 17 больных – частичный ответ (ЧР), у 7 – резистентное течение. В режиме кондиционирования использовали мелфалан 200 мг/м². Большинству больных после ауто-ТГСК проводили поддерживающую терапию бортезомибом ($n = 31$) или леналидомидом ($n = 3$). У 6 больных выполнена двойная ауто-ТГСК, у 1 – повторная по поводу рецидива. Оценку МОБ проводили перед ауто-ТГСК и через 6, 12 и 24 мес (5,5–42,3

мес, мин-макс). Анализ выполняли с помощью проточного цитометра FACSCanto II (BD) и программного обеспечения FACSDiva (BD). Для анализа использовали клетки костного мозга после предварительного поверхностного и внутриклеточного окрашивания моноклональными антителами: CD38/CD56/CD27/CD117/CD81/CD19/CD45/cytLambda/CD138/cytKappa. Чувствительность нашей панели составляет 0,01%, т.е. 10^{-4} .

Результаты и обсуждение: У 14 из 18 больных в ПР исследование МОБ до ауто-ТГСК выполнено и в динамике, из них 7 были МОБ+ и 7 МОБ-. Через 6 мес после ауто-ТГСК все 7 МОБ- больные оставались в полной МОБ- ремиссии, 2 достигали МОБ- статуса на фоне поддерживающей терапии. Через 12 мес МОБ- оставались 8 больных, у 1 сохранялся ПР, но МОБ+. Из 17 больных в ЧР на момент ауто-ТГСК через 6–24 мес на фоне поддерживающей терапии у 4 достигнута ПР, из них у 2 МОБ+, у 2 МОБ-. Из 42 пациентов, включенных в исследование, умерли 2 больных (1 больной из группы ЧР, 1 больной с резистентным течением). Трехлетняя ОВ составила: 100% у больных с ПР на момент ауто-ТГСК (медиана времени наблюдения 22 мес), 88% в группе ЧР (медиана времени наблюдения 16,6 мес) и 67% у больных с резистентным течением (медиана времени наблюдения 4,5 мес). В группе ПР рецидив/прогрессия отмечены у 1 больного, в группе ЧР также у 1 больного; а также у 4 пациентов с резистентным течением. Трехлетняя БРВ составила 93% и 88% в группах ПР и ЧР и была значимо выше, чем у больных с резистентным течением – 23%; $p = 0,0094$.

Заключение: В настоящее время мы можем заключить, что метод проточной цитофлуориметрии можно рассматривать как метод выбора для мониторинга МОБ у больных ММ. Достижение МОБ- статуса является потенциально возможным как на момент ауто-ТГСК, так и на фоне поддерживающей терапии после ауто-ТГСК, и является важным прогностическим фактором лучшей выживаемости.

Сиордия Н.Т., Ломаиа Е.Г., Бутылин П.А., Богданов К.В., Лисина Е.Г.,
Сендерова О.М., Силютин А.А., Зарицкий А.Ю.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ГЕНА WT1 У БОЛЬНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
ГБУЗ «Городская клиническая больница №25» ДЗ города Москвы;
ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск

Краткое вступление: В настоящее время актуальным вопросом в прогнозировании течения и исходов Rh-негативных миелолифферативных новообразований (МЛН) является поиск чувствительных и универсальных молекулярных маркеров. Одним из таких маркеров может являться ген Wt1, который экспрессируется на уровне CD34⁺-клеток-предшественниц. Гиперэкспрессия Wt1 выявлена при солидных опухолях, гемобластозах, в том числе при МЛН. Оценка экспрессии Wt1 используется для мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лейкозах. Значимость экспрессии Wt1 при Rh-негативных МЛН в настоящее время остается неясной, требует изучения и оценки прогностической значимости.

Цель работы: Выявить частоту встречаемости гиперэкспрессии гена Wt1 и ее клиническая значимость у больных первичным миелофиброзом (ПМФ), с миелофиброзом после истинной полицитемии (пост-ИП МФ) и после эссенциальной тромбоцитемии (пост-ЭТ МФ), а также при ИП и ЭТ.

Материалы и методы: В исследование было включено всего 72 больных (33 мужчины и 39 женщин) с медианой возраста 54 (20–74) года, из них 39 больных МФ, 17 больных ИП, 16 больных ЭТ. Медиана длительности заболевания до исследования составила 5 (0,5–31) лет, 5,4 (0,7–31) лет и 5 (0,5–10) лет соответственно. Оценка уровня экспрессии гена Wt1 проводилась методом количественной ПЦР, с использованием стандартного набора profilequant Wt1 kit (Ipsogen, Франция) на ПЦР анализаторе «Rotor-gene 6000». Подсчет результата проводили в нормализованном количестве копий на 10000 копий Abl. Анализ считали информативным при уровне транскрипта гена Abl ≥ 10000 копий.

Результаты и обсуждение: Гиперэкспрессия гена Wt1 наблюдалась у 34(47%) из 72 больных МЛН, исключительно у больных МФ, как ПМФ, так и пост-ИП и пост-ЭТ. Гиперэкспрессия Wt1 выявлена у 34(87%) из 39 больных МФ и не выявля-

на ни у кого из 33 больных ИП/ЭТ ($p = 0,0004$). Медиана уровня экспрессии транскрипта гена Wt1 при МФ, ИП и ЭТ была 230 (42,2–9316,45), 8,44 (0–34,8) и 4,87 (0–36,12) Wt1/10⁴ копий ABL соответственно. Различий между группой ИП и ЭТ не получено ($p = 0,11$). Среди анализируемых больных МЛН, при МФ данным молекулярный маркер показал, как высокую чувствительность (87%), так и высокую специфичность 100%. В работе также исследована взаимосвязь уровня экспрессии гена Wt1 с другими клинико-гематологическими параметрами. При умеренном увеличении размера селезенки (медиана +7см), экспрессия гена Wt1 была нормальной (0–50 Wt1/10⁴ копий ABL), тогда как у пациентов со значительной спленомегалией (медиана размера +17см), этот показатель также был значительно увеличен (> 500 Wt1/10⁴ копий ABL); $p < 0,05$. У больных с показателями бластных клеток в периферической крови 0% и $\geq 1\%$ медиана гиперэкспрессии Wt1 достоверно различалась и составила 140 и 610 Wt1 10⁴ копий ABL, соответственно ; $p < 0,05$. Уровень экспрессии Wt1 не зависела от мутационного статуса болезни, уровня лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, пола или возраста больных, а также от группы риска по шкале DIPSS.

Заключение: Учитывая выявление гиперэкспрессии гена Wt1 при МФ, высокую чувствительность и специфичность данного маркера, представляется, что он может быть использован для дифференциальной диагностики МФ от ИП/ЭТ в сложных клинических случаях. Мониторинг уровня экспрессии Wt1 при ИП и ЭТ может также применяться для неинвазивной диагностики трансформации болезни в МФ. Вероятно, этот показатель также может быть использован для раннего прогнозирования трансформации МФ в острый лейкоз, однако для подтверждения этого факта требуется более обширное и длительное исследование. Интересным также представляется изучение роли уровня экспрессии гена Wt1 в прогнозировании эффективности современной таргетной терапии.

Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М.,
Покровская О.С., Фирсова М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ МОБ-НЕГАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

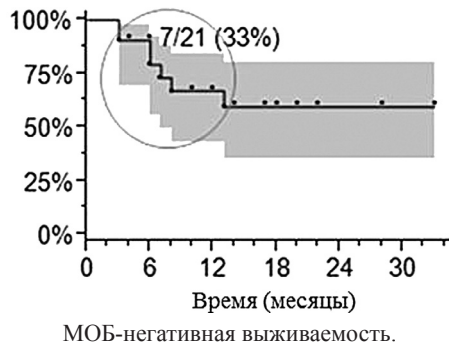
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Достижение МОБ негативного статуса у больных ММ после ауто-ТГСК является прогностическим фактором, оказывающим позитивное влияние на БРВ. Однако сроки потери МОБ-негативного статуса до настоящего времени не определены. Возможно, продолжительность сохранения МОБ негативного статуса позволит определить необходимость и длительность проведения поддерживающей терапии больным ММ, достигшим полной строгой ремиссии после ауто-ТГСК.

Цель работы: Определить продолжительность МОБ негативного статуса, достигнутого у больных ММ после ауто-ТГСК. Оценить влияние МОБ негативного статуса на безрецидивную выживаемость и время свободное от терапии.

Материалы и методы: С марта 2014 г. по октябрь 2016 г. в проспективное исследование были включены 29 больных ММ

(12 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 40 до 66 лет (медиана 56 лет), достигших ПР после ауто-ТГСК. Однократная ауто-ТГСК была выполнена 25 пациентам, тандемная – 4. На 100 день после ауто-ТГСК для определения МОБ проводилось исследование костного мозга методом 6-ти цветной проточной цитометрии с помощью панели антител к антигенам: CD38, CD138, CD45, CD56, CD117, CD19. МОБ-негативный статус определялся при обнаружении менее 20 клональных плазматических клеток среди 2 000 000 лейкоцитов ($< 0,001\%$, предел обнаружения – 10–5). После ауто-ТГСК все больные находились под наблюдением, поддерживающего лечения не осуществлялось. Каждые 3 мес до развития рецидива заболевания проводился анализ МОБ статуса методом 6-цветной проточной цитометрии. Период наблюдения с момента детектирования МОБ на 100-й день после ауто-ТГСК



составил от 3 до 33 мес (медиана 12 мес). Определяли время потери МОБ негативного статуса (время от момента детекции МОБ негативного статуса на 100-й день после ауто-ТГСК до появления минимальной остаточной популяции), безрецидивная выживаемость (время от момента определения МОБ статуса на 100-й день после ауто-ТГСК до констатации рецидива заболевания согласно критериям IMWG 2014), время свободное от терапии (интервал времени от момента детекции МОБ на 100-й день после ауто-ТГСК до начала следующей линии терапии). Кривые выживания были построены с использованием метода Каплана-Мейера. Статистический анализ проводили с помощью SAS 9.4.

Результаты и обсуждение: После ауто-ТГСК строгая полная ремиссия заболевания была достигнута у 21 (72%) больных, МОБ-положительный статус детектирован у 8 (28%). Потеря МОБ-негативного статуса констатирована у 7 (33%) из 21 больного на сроке от 3 до 13 мес. 2-летняя МОБ-негативная выживаемость составила 60% (рис. 1). Иммунохимический рецидив заболевания констатирован у 3(15%) пациентов с МОБ-негативным статусом и у 5 (63%) больных с МОБ-положительным статусом после ауто-ТГСК. 2-летняя БРВ у больных с МОБ-положительным статусом была значимо ниже, чем у больных с МОБ-негативным статусом: 25% vs 80% (log-rank test; $p = 0,05$), т.е. наличие МОБ повышает вероятность развития рецидива заболевания. Выживаемость без терапии была значимо выше в группе больных с МОБ-негативным статусом после ауто-ТГСК: 90% против 20% в течение 28 мес (log-rank test; $p = 0,03$).

Заключение: Определенные в исследовании сроки потери МОБ-негативного статуса у больных ММ после ауто-ТГСК подтвердили гипотезу о благоприятном прогнозе без проведения поддерживающей терапии. Назначение дополнительного лечения после ауто-ТГСК больным в полной строгой ремиссии не имеет патогенетической основы, связано с риском развития побочных явлений, требует проведения сопроводительного лечения. Подтверждением гипотезы также явился высокий показатель безрецидивной выживаемости и времени свободного от терапии у больных с МОБ негативным статусом после ауто-ТГСК.

Сорокина Т.В., Аль-Ради Л.С., Чернова Н.Г., Кравченко С.К., Смирнова С.Ю., Моисеева Т.Н.

КОМПОЗИТНЫЕ ЛИМФОМЫ. ОПЫТ ФГБУ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Современная классификация В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний (ЛПЗ) основана на концепции их развития из клеток-предшественников, остановившихся на различных этапах своей дифференцировки. Различия в морфологии, иммунофенотипе, наличие соматических гипермутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и специфические генетические аномалии определяют отдельные нозологические формы лимфом. Композитные лимфомы, являющиеся сочетанием разных типов лимфом у одного пациента, возникающих одновременно или последовательно, представляют особый интерес. Наиболее часто встречается развитие высококачественной лимфомы на фоне длительно текущей индолентной лимфомы, при этом нередко наблюдается её трансформация, композитные В-клеточные лимфомы с двумя генетически различными компонентами встречаются реже.

Цель работы: Провести анализ случаев композитных ЛПЗ, диагностированных в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, оценить их гистологические и молекулярно-генетические особенности.

Материалы и методы: Выявлено 37 случаев композитных лимфом. Всем больным выполняли полный спектр диагностических методик, включающий гистологические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярные методы.

Результаты и обсуждение: Распределение по полу мужчин и женщин 2:1, медиана возраста больных составила 64 года (38–83 лет). В 20 случаях наблюдалось синхронное, а в 17 случаях – метакронное развитие лимфом. Среди случаев синхронных заболеваний наиболее часто встречались примеры сочетания хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) с другими ЛПЗ – у 11 (55%) больных и лимфомы Ходжкина (ЛХ) с другими ЛПЗ – у 5 (25%) (рис. 1). В исследованной выборке ХЛЛ более чем в половине случаев (54,5%) сочетался с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ), при

этом, в подавляющем числе случаев были показания к терапии ВКЛ, но не ХЛЛ. ВКЛ и ХЛЛ могут быть клональными нарушениями, развивающимися на разных стадиях дифференцировки одного предшественника, что подтверждается сходством иммунофенотипа. Остальные случаи включали сочетание ХЛЛ с лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов, лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ), фолликулярной лимфомой (ФЛ), множественной миеломой и грибовидным микозом. Синхронное развитие ЛХ с другими ЛПЗ было редким, и в 60% этих случаев отмечено сочетание ЛХ с ЛМЗ, причем неясно, является ли собой ЛХ при таком сочетании клональную трансформацию из клеток ЛМЗ или является вторичной опухолью, развивающейся de novo вторично после лечения. Так как зачастую в обоих типах клеток выявляются одинаковые типы реарранжировок, это может указывать на то, что В-клетка герминального центра фолликула, которая уже приобрела ряд мутаций, дала начало 2 клонам, один из которых развился в ЛМЗ, а второй – в ЛХ. Также отмечено сочетание ЛХ с ФЛ, ЛХ с лимфомой из клеток зоны мантии. Среди метакронных случаев в качестве второй лимфомы чаще всего встречали диффузную В-крупноклеточную лимфому (В-ККЛ) – у 10 (58,8%) больных и ЛХ – у 5 (29,4%) (рис. 2). В 30% случаев диффузная В-ККЛ развивалась после терапии ЛХ, в 30% – после терапии ангиоиммуобластной лимфомы (случаи трансформации одного заболевания в другое из анализа исключены). Встречено сочетание В-КЛ и плазмноклеточной опухоли, а также ХЛЛ и MALT-лимфомы. Медиана времени до развития 2-го ЛПЗ в этой группе больных составила 6 лет (от 7 мес до 40 лет).

Заключение: У пациента могут быть обнаружены различные сочетания ЛПЗ с локализацией в одной или нескольких областях, диагностика которых зачастую затруднительна и требует комплексного подхода с использованием всего спектра современных методик. Терапия композитных лимфом представляет из себя нетривиальную задачу и нацелена на эрадикацию обоих заболеваний.

Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Чеботарев Д.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА JAK2-ПОЗИТИВНЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЗ ГРУППЫ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИОПТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Диагностика миелолифферативных заболеваний (МПЗ), заболеваний из группы миелодиспластического синдрома/миелолифферативное заболевание (МДС/МПЗ) сложна и включает в себя анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных, гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга, молекулярно-генетическое исследование крови/костного мозга. Мутации в гене JAK2 (exon 12, 14) встречаются в 96–99% случаев при истинной полицитемии и в 50–65% при эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе. Эти мутации могут быть выявлены не только у больных МПЗ, но и у пациентов с заболеваниями из группы МДС/МПЗ и МДС, ассоциированным с del5q.

Цель работы: Дать морфологическую характеристику миелопоэза на материале трепанобиоптатов костного мозга у пациентов с заболеванием из группы МДС/МПЗ с наличием мутации JAK2 V617F, при сопоставлении с клинико-анамнестическими и лабораторными данными.

Материалы и методы: Диагноз заболевания из группы МДС/МПЗ был установлен 84 пациентам, проходившим обследование в «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2014–2017 гг., у 69 пациентов было проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации JAK2 V617F. В связи с высокими показателями количества тромбоцитов и лейкоцитов у части пациентов до выполнения первичной трепанобиопсии костного мозга проводилась циторедуктивная терапия. Медиана возраста 60,5 лет (24–79 лет), соотношение мужчин и женщин 2:1. Медиана количества лейкоцитов 18 тыс/мкл (2,4–146 тыс/мкл); медиана количества тромбоцитов 107 тыс/мкл (20–708 тыс); медиана количества эритроцитов 3,3 млн (1,72–6,8 млн/мкл); медиана концентрации Hb 98 г/л (54–148 г/л).

Результаты и обсуждение: MutJAK2V617F была обнаружена у 15(21,7%) из 69 больных анализируемой группы, из них 11 (73,7%) по-

ступили для обследования с направительным диагнозом МПЗ. Диагноз хронического миеломоноцитарного лейкоза был установлен у 9 (60%), атипичного хронического миелолейкоза у 2 (13,3%), МДС/МПЗ-Н (неклассифицируемое) у 3 (20,1%), рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (RARS-T) у 1 (6,7%). При гистологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга пациентов с mutJAK2V617F в 100% случаев отмечалась гиперплазия кроветворной ткани. У 13 (86,7%) больных определялось расширение гранулоцитарного роста. Эритроидный росток был сужен у 8 (53,3%), расширен у 3 (20,1%). Выраженные признаки атипии мегакарицитов были обнаружены у 10(66,7%), что не было отмечено у пациентов без мутации JAK2 V617F. Преобладание морфологических признаков дисплазии было выявлено у 3(20,1%) больных с JAK2V617F+. У 2 (13,3%) признаки атипии и дисплазии мегакарицитов присутствовали примерно в равном соотношении. У пациентов без мутации JAK V617F признаки дисплазии в морфологии мегакарицитов преобладали. У 13 (87,1%) из 15 больных была диагностирована спленомегалия (до 225 мм в наибольшем измерении).

Заключение: Мутация JAK2 V617F обнаружена у 21,7% пациентов с заболеванием из группы МДС/МПЗ. При сопоставлении с клиническими и лабораторными данными заболевания из группы МДС/МПЗ имеют сходные черты с МПЗ, но при анализе гистологической картины в трепанобиоптатах костного мозга выявлены значительные отличия от наблюдаемых изменений при МПЗ. Для дифференциальной диагностики МПЗ и заболеваний из группы МДС/МПЗ с наличием мутации JAK2 V617F, протекающих со спленомегагией, необходим комплексный подход, включающий в себя гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга с детальным анализом морфологии, гистотопографии и выраженности ростков миелопоэза, оценкой морфологических признаков атипии или дисплазии мегакарицитов.

Тумян Г.С., Медведовская Е. Г., Леонтьева Е.А., Демина Е.А., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Кокосадзе Н.В., Парамонова Е.Г., Трофимова О.П., Оджарова А.А., Долгушин М.Б.

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОПУХОЛИ ПО ДАННЫМ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ИНТЕНСИВНЫХ РЕЖИМАХ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Краткое вступление: Применение современных режимов лечения в сочетании с лучевой терапией позволяет достичь очень хороших результатов у больных с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ). Однако в этом случае на первый план выходят ранние и поздние осложнения интенсивных программ лечения. Основным направлением уменьшения токсичности лечения является определение минимально достаточного объема химиотерапии (ХТ) и выделение группы больных, для которых отказ от лучевой терапии не приведет к снижению эффективности лечения. Инструментом для достижения такой цели стала позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Цель работы: ПЭТ, выполненная у больных кЛХ после 2–3 курсов ХТ (ПЭТ2) и после ее завершения (ПЭТ6), может дать важную информацию к определению прогноза заболевания. Целью данной работы было изучение прогностического значения ПЭТ на различных этапах лечения больных с распространенными стадиями кЛХ с использованием интенсивной программы химиотерапии EA(50)СОРР-14.

Материалы и методы: В 2009–2017 гг. 147 больных с распространенными стадиями кЛХ получили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по протоколу ЛХМосква 1–3: 6 циклов EA(50)СОРР-14 + лучевая терапия (ЛТ) на остаточные конгломераты лимфатических узлов более 2,5 см. Медиана возраста больных 29 лет (15–57 лет), медиана наблюдения составила 36 мес. ПЭТ2 выполнена у 87 (59%), ПЭТ6 у 79 (54%) больных.

Результаты и обсуждение: Эффективность программы ЛХМосква 1–3 была высокой: 4-летняя выживаемость без прогрессирования 86 ± 4,0%, общая выживаемость 95 ± 2,6%. Для определения динамики метаболической активности опухоли в процессе терапии мы анализировали группу из 45 больных ЛХ, которым было выполнено ПЭТ2 и ПЭТ6. Из 45 больных 10 были ПЭТ2 и ПЭТ6 негативными. 11 из 45 были ПЭТ2-

положительны (ПЭТ2+). В этой группе после 6 курсов стали ПЭТ6-негативными 5 (46%) из 11 больных, у 3 (27%) положительной динамики не было (ПЭТ6+) и 3 (27%) больных имели резидуальное накопление РФП после окончания химиотерапии (3 балла по шкале Deauville – сомнительное ПЭТ6-/+). Таким образом, при условии начала и продолжения интенсивной химиотерапии у половины больных с распространенными стадиями кЛХ (46%) удается получить полную метаболическую ремиссию, несмотря на более медленный ответ опухоли на лечение. Из 24 больных с сомнительными данными ПЭТ2 18 (75%) стали ПЭТ6-негативными и у 6 (25%) динамики в метаболической активности опухоли не было (ПЭТ6-/+). После завершения лекарственного лечения 34 (76%) из 45 больных проводили ЛТ. При изучении частоты рецидивов в зависимости от результатов ПЭТ при условии продолжения интенсивного режима химиотерапии оказалось, что в группе ПЭТ2-негативных больных рецидивов не было. Результаты лечения больных с резидуальной активностью опухоли после 2–3 циклов сопоставимы с данными ПЭТ2-позитивных больных: частота рецидивов при ПЭТ2+ составляет 18%, при ПЭТ2-/+ – 12,5%. Сохранение метаболической активности опухоли после завершения лекарственного лечения (ПЭТ6+) ассоциируется с крайне неблагоприятным течением заболевания – частота рецидива в этой группе составляет 67%.

Заключение: Прогностическое значение ПЭТ сохраняется на всех этапах лечения больных по протоколу ЛХМосква 1–3. Наибольшую ценность имеют отрицательные данные промежуточного ПЭТ и позитивные результаты ПЭТ после завершения лекарственного этапа. Эти две подгруппы больных являются кандидатами для коррекции лечения. В первом случае, возможна его «дескалация» в виде отмены лучевой терапии, во втором случае – возможно обсуждение высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками.

Фастова Е.А., Петинати Н.А., Магомедова А.У., Бигильдеев А.Е.,
Сац Н.В., Кравченко С.К., Дризе Н.И., Савченко В.Г.

**КЛЕТКИ-ПРЕДШЕСТВЕННИЦЫ СТРОМАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ
КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ
ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ
НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Известно, что химиотерапия, особенно высокодозная, приводит к угнетению гемопоэза. Однако, мало что известно о последствиях этой терапии на стромальное микроокружение. Неизвестно, влияет ли наличие опухоли лимфоидного происхождения на стромальные клетки-предшественницы костного мозга при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (В-ККЛ) без поражения костного и что происходит с этими клетками в результате использования различных программ химиотерапевтического воздействия.

Цель работы: Изучить стромальные клетки-предшественницы костного мозга (мультипотентных мезенхимных стромальных клетках (МСК) и колониеобразующих единицах фибробластов (КОЕ-Ф) у больных диффузной В-ККЛ без поражения костного мозга до лечения и в отдаленные сроки после стандартной (R ± CHOP) и высокодозной химиотерапии (по программе R ± mNHL-BFM-90).

Материалы и методы: В исследование было включено 5 больных диффузной В-ККЛ до лечения (медиана возраста 54 года), 21 больной через 5–12 лет после терапии (медиана возраста 61 год): 9 после терапии курсами R ± CHOP и 12 больных после лечения по программе R ± mNHL-BFM-90. После получения информированного согласия у больных выполняли эксфузию 3–5 мл костного мозга. МСК и КОЕФ получали по стандартному протоколу. Из МСК на первом пассаже выделяли РНК. Анализировали концентрацию КОЕФ, суммарную клеточную продукцию МСК и относительный уровень экспрессии генов (ОУЭ) в МСК методом PCR-агау. В контрольную группу было включено 13 доноров (медиана возраста 59 лет).

Результаты и обсуждение: У больных до лечения и в группе пациентов после терапии R ± CHOP или R ± mNHL-BFM-90 концентрация КОЕФ и суммарная клеточная продукция МСК не

отличались от таковых у здоровых доноров (табл. 1). В то же время, во всех исследуемых группах больных диффузной В-ККЛ по сравнению с донорами, в МСК отмечалось снижение экспрессии примерно в 2 раза следующих генов (табл. 2): ALCAM (молекула адгезии – специфичный для МСК маркер), PTK2 и KDR (маркеры остеогенной дифференцировки МСК), и CSF2, IFNG, IL-6, MMP2 (маркеры ростовых факторов, цитокинов и адгезии – ассоциированные с МСК). Эти данные указывают на изменения свойств МСК костного мозга больных, которые сохраняются и после применения химиотерапевтического воздействия. При этом, до лечения у больных отмечалось снижение экспрессия генов POU5F1 (маркер стволовости МСК), а также генов, ассоциированных с МСК – BMP7 и MITF. Кроме того, у пациентов до лечения и после химиотерапии по программе R ± CHOP снижена в 2–3 раза экспрессия генов ITGAX, KITLG, TGFb3, ассоциированных с МСК и RUNX2, участвующего в остеогенной дифференцировке. А после химиотерапии по схемам R ± CHOP и R ± mNHL-BFM-90 по сравнению с первичными больными и донорами снижена экспрессия гена PDGFRb – рецептора к ростовому фактору и генов SMURF1 и TGFb1, участвующих в костной и хрящевой дифференцировке МСК. У больных после высокодозной химиотерапии снижается ОУЭ гена HGF, являющегося ростовым фактором и гена GDF7, участвующего в хондрогенезе.

Заключение: Таким образом, хотя считалось, что у больных диффузной В-ККЛ без поражения костного мозга, стромальные предшественники не изменены, проведенная нами работа демонстрирует обратное. В работе показано, что у больных диффузной В-ККЛ происходят значимые изменения в стромальных клетках-предшественницах костного мозга. Полученные данные – начало изучения этого факта и требуют дальнейших исследований.

Таблица 1

Характеристики стромальных предшественников у больных диффузной В-ККЛ

Группа	Медиана возраста	Концентрация КОЕ на 10 ⁶ клеток	Суммарная клеточная продукция МСК за 3 пассажа	Время до Р0
Доноры	59	17,4 ± 4,9	6,4 ± 1,7	13,3 ± 0,7
Больные до лечения	54	16,1 ± 9,3	13,9 ± 5,4	11,8 ± 0,6
Больные после R ± CHOP	61	8,5 ± 0,1	8,4 ± 0,3	13,7 ± 0,02
Больные после R ± mNHL-BFM-90	61	31,5 ± 11,1	10,5 ± 1,5	11,7 ± 0,5

Таблица 2

Снижение относительного уровня экспрессии генов в МСК больных диффузной В-ККЛ до лечения и через 5–12 лет после различных видов терапии

ОУЭ генов	Группа больных	Маркеры стволовости	МСК специфические маркеры	Гены ассоциированные с МСК	Маркеры дифференцировки		
					остеогенная	хондрогенная	адипогенная
ОУЭ генов во всех группах	До лечения		ALCAM	CSF2, IFNG, IL-6, MMP2	KDR, PTK2		
	После R ± CHOP		ALCAM	CSF2, IFNG, IL-6, MMP2	KDR, PTK2		
	После R ± mNHL		ALCAM	CSF2, IFNG, IL-6, MMP2	KDR, PTK2		
ОУЭ генов в группах после терапии	До лечения			BMP7			
	После R ± CHOP		PDGFRb		SMURF1	TGFb1	
	После R ± mNHL		PDGFRb	BMP7	SMURF1	TGFb1	
ОУЭ генов измененных только в одной группе	До лечения	POU5F1		MITF			
	После R ± CHOP		ANPEP, VCAM1	KITLG			
	После R ± mNHL			HGF		GDF7	

Фёдорова А.В., Клясова Г.А., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Бидерман Б.В., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В. Российская группа исследователей по изучению инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва
ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск;
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

Краткое вступление: В последние годы отмечено увеличение доли энтерококков, устойчивых к антибиотикам, в этиологии сепсиса у больных гемобластомами.

Цель работы: Изучить чувствительность к антимикробным препаратам *E. faecium*, выделенных из гемокультуры в разные периоды исследования (2003–2009 гг. и 2010–2016 гг.).

Материалы и методы: Материалом многоцентрового проспективного исследования являлись энтерококки, выделенные из гемокультуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами сепсиса, находившихся на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях России (2003–2016 гг.). Для исследования брали первый изолят. Чувствительность *E. faecium* к антимикробным препаратам проводили методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2017г). Чувствительность к даптомицину ванкомицин-резистентных *E. faecium* исследовали с помощью E-тестов (bioMerieux, Франция). Генотипы резистентности к гликопептидам *E. faecium* определяли методом ПЦР. Проводили секвенирование для выявления мутаций в гене 23S рРНК и в L4 гене линезолид-резистентного *E. faecium*, наличие *ortA* и *sfг* генов определяли методом ПЦР.

Результаты и обсуждение: Изучена чувствительность к антимикробным препаратам 150 *E. faecium*, выделенных в 2003–2009 гг., и 177 *E. faecium*, выделенных в 2010–2016 гг. Доля ванкомицин-резистентных *E. faecium* возросла с 8,7 до 20,9% ($p = 0,002$) при сравнении 2003–2009 гг. и 2010–2016 гг.

Среди ванкомицин-резистентных *E. faecium* отмечено уменьшение доли доминантного генотипа *vanA* с 92,3 до 56,8% ($p = 0,02$) за счет увеличения доли *vanB* генотипа с 7,7 до 43,2% в 2003–2009 гг. в сравнении с 2010–2016 гг. Все ванкомицин-устойчивые *E. faecium* были чувствительными к даптомицину и тигециклину. Один ванкомицин-резистентный *E. faecium* (*vanA*), выделенный в 2012 г., был устойчивым к линезолиду (минимальная подавляющая концентрация линезолида 16 мкг/мл) за счет мутаций в гене, кодирующем 23S рРНК. При сравнении двух периодов исследования (2003–2009 гг. и 2010–2016 гг.) было отмечено изменение доли нечувствительных (резистентных и умеренно-резистентных) изолятов *E. faecium* к антимикробным препаратам, которое заключалась в увеличении их к линезолиду с 0 до 0,6% и тейкопланину с 8 до 11,9% ($p = 0,25$), в уменьшении к стрептомицину с 73,3 до 48,6% ($p < 0,0001$) и гентамицину с 92,7 до 77,4% ($p = 0,0002$). Активность *in vitro* тетрациклина и хлорамфеникола не изменилась в анализируемые периоды исследования.

Заключение: Доля *E. faecium*, нечувствительных к ванкомицину возросла с 8,7% (2003–2009 гг.) до 20,9% (2010–2016 гг.). Отмечено достоверное уменьшение доли *E. faecium* с *vanA* генотипом устойчивости к гликопептидам с 92,3 до 56,8%. Выявлен один изолят *E. faecium*, устойчивый к линезолиду. Только даптомицин и тигециклин были активны в отношении всех энтерококков, включая линезолид-резистентный и ванкомицин-устойчивые изоляты.

Активность антибиотиков *in vitro* в отношении *E. faecium* в разные периоды исследования

Антибиотик	Количество изолятов, %					
	<i>n</i> = 150 (2003–2009)			<i>n</i> = 177 (2010–2016)		
	чувствительные	умеренно резистентные	резистентные	чувствительные	умеренно резистентные	резистентные
Тигециклин	100	0	0	100	0	0
Линезолид	100	0	0	99,4	0	0,6
Тейкопланин	92	0	8	88,1	0	11,9
Ванкомицин*	91,3	0	8,7	79,1	0	20,9
Хлорамфеникол	77,3	15,3	7,3	82,5	14,7	2,8
Тетрациклин	76	2	22	75,7	5	24,3
Стрептомицин 2000*	26,7	0	73,3	51,4	0	48,6
Гентамицин 500*	7,3	0	92,7	22,6	0	77,4
Левифлоксацин	4,7	0,7	94,7	4,5	0,6	94,9
Эритромицин	4,7	7,3	88	6,2	9,6	84,2
Ампициллин	0	0	100	2,8	0	97,2
Пенициллин	0	0	100	2,3	0	97,7

* – $p < 0,05$.

Филипенко М.Л., Поспелова Т.И., Березина О.В., Овчинников В.С.,
Воропаева Е.Н., Ковынев И.Б., Шебуняева Я.Ю.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск;

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», г. Новосибирск;

ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск;

НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск

Краткое вступление: Эффективность таргетной терапии неходжкинских злокачественных лимфом моноклональным антителом (МКА) ритуксимабом доказана во многих рандомизированных клинических исследованиях. Тем не менее, у ряда пациентов отмечается резистентность к данной группе препаратов, которая может быть первичной и связана с врожденными особенностями рецепторного аппарата иммунных клеток. Поэтому представляется актуальным исследование генетических полиморфизмов Fcγ-рецепторов, носительство которых влияет на такой механизм действия МКА как антителозависимая клеточная цитотоксичность.

Цель работы: Изучить влияние полиморфного локуса Fcγ-рецептора (FcγRIIIa) на результаты терапии с использованием ритуксимаба у больных В-клеточными неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ).

Материалы и методы: Группу обследованных составили 191 пациент Городского гематологического центра города Новосибирска с диагнозом В-клеточной НХЗЛ. Агрессивные лимфомы верифицированы у 118 (61,8%) больных, индолентные – у 73 (38,2%). Все пациенты получили от 6 до 12 курсов полихимиотерапии с включением ритуксимаба. Генотипирование полиморфных локусов проводилось с помощью Taqman ПЦР. Значимость различий оценивали с помощью критерия χ^2 , статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: Распределение генотипов полиморфного локуса гена FcγRIIIa в группе агрессивных

лимфом было следующим: «дикий» T/T генотип выявлен у 53 (45%) больных, генотип T/G – у 57 (48,3%), «редкий» G/G генотип – у 8 (6,7%). В данной группе больных полный либо частичный ответ на терапию достигнут у 78,6% больных, рецидив или прогрессирование заболевания отмечено у 21,4% больных. При проведении статистического анализа не обнаружено влияния данного полиморфного локуса на результаты терапии агрессивных лимфом. Среди пациентов с индолентными НХЗЛ «дикий» T/T генотип выявлен у 25 (35,6%) больных, генотип T/G у 34 (46,6%), «редкий» G/G генотип у 13 (17,8%) больных. В данной группе больных полный либо частичный ответ на терапию достигнут у 76,7% больных, рецидив или прогрессирование заболевания отмечено у 23,3% больных. Выявлено, что «редкий» генотип FcγRIIIa статистически значимо ассоциирован с неблагоприятным исходом заболевания ($p < 0,05$) у пациентов с индолентными вариантами НХЗЛ. Данные литературы по влиянию полиморфного локуса FcγRIIIa на эффективность индолентных лимфом противоречивы, что может быть связано с генетической гетерогенностью популяций и требуют проведения мета-анализа, в который могут быть включены результаты настоящего исследования.

Заключение: Показана взаимосвязь «редкого» генотипа полиморфного локуса FcγRIIIa с неудачей лечения в группе больных индолентными лимфомами, что позволяет рассматривать данный полиморфный локус как потенциальный маркер эффективности терапии ритуксимабом.

Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Абдрахимова А.Р.,
Чапова Р.С., Васюков К.В., Гапонова Т.В., Савченко В.Г.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ МЕЖДУ ДОНОРАМИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ И ДРУГИМИ РОССИЙСКИМИ И МИРОВЫМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Вероятность нахождения совместимого донора для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) во многом зависит от соответствия особенностей распределения HLA-генов в популяциях доноров и больных, нуждающихся в алло-ТГСК.

Цель работы: Цель исследования – определить частоту встречаемости групп аллелей HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-генов у доноров «НМИЦ гематологии», самоопределившихся как русские; исходя из полученных данных, рассчитать генетические дистанции между исследуемой популяцией и другими российскими и мировыми популяциями.

Материалы и методы: В исследование включены 2095 доноров регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившийся как этнически русский/русская. HLA-типирование проводили методом гибридизации с олигонуклеотидными зондами (SSO) – Immucor Transplant Diagnostic, Inc. (США) на платформе мультиплексного флуоресцентного анализатора Luminex 200 (USA) по 5 HLA-генам – HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*. Частоты групп аллелей HLA-генов определяли с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия при помощи алгоритма максимизации ожидания. Расчёт генети-

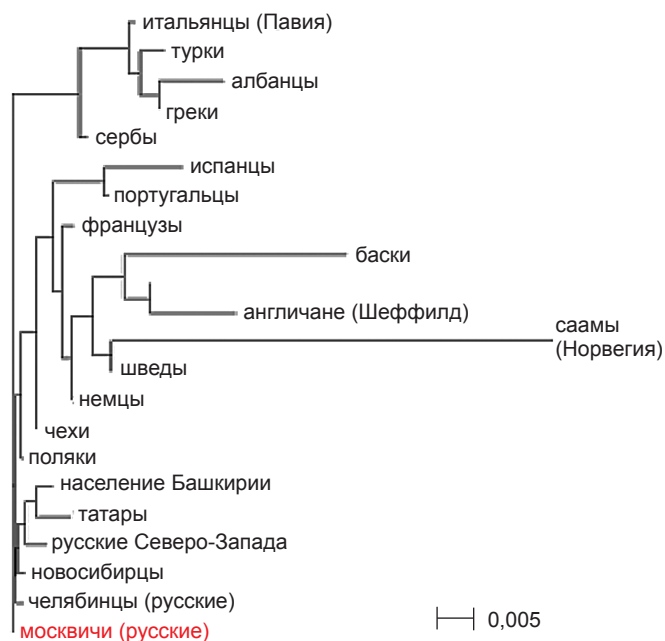


Рис. 1. Филогенетическое дерево для доноров регистра МНИЦ гематологии (москвичи, самоопределившиеся как русские), российских и европейских популяций

ческих расстояний между изученной популяцией и 37 российских и мировыми популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net (<http://www.allelefrequencys.net>), проводили по методу Нея с помощью программы PhyIip 3.695, как и построение филогенетических деревьев).

Результаты и обсуждение: В целом распределение генных частот групп аллелей HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-генов у доноров регистра МНИЦ гематологии – москвичей, самоопределившихся как русские, соответствует распределению аллельных групп HLA-генов у большинства европейских популяций. Однако у доноров-москвичей встречаются и нехарактерные для европейских популяций группы HLA-аллелей (хотя и с низкой частотой - меньше 0,1%), не выявленные в других русских популяциях. Наиболее приближены к москвичам из включенных в сравнение популяций – русские из Челябинска, новосибирцы и поляки (см. филогенетическое дерево на рис. 1), наиболее удалены – австралийские аборигены и индейцы Северной и Южной Америки (см. филогенетическое дерево на рис. 2).

Заключение: Москвичи отличаются более значительным разнообразием вариантов групп аллелей HLA-генов, чем большинство других российских популяций, однако эволюционные дистанции, отделяющие москвичей от русских из других регионов, а также поляков очень незначительны. Более значительная удаленность от москвичей популяций Северо-Западного региона, Башкортостана, татар указывает на необходимость привлекать в российские регистры доноров из различных регионов страны с разным этническим составом.



Рис. 2. Филогенетическое дерево для доноров регистра МНИЦ гематологии (москвичи, самоопределившиеся как русские) и 37 мировых популяций.

Цаур Г.А., Мухачева Т.А., Ольшанская Ю.В., Ковалев С.Ю., Солдаткина О.И.,
Друй А.Е., Сибиряков П.А., Медведев О.Ю., Ригер Т.О., Вержбицкая Т.Ю.,
Власова А.А., Демина А.С., Стрелова О.В., Аракаев О.Р., Савельев Л.И., Фечина Л.Г.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА BCR-ABL1-ПОДОБНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», 620149, г. Екатеринбург, Россия;

ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, г. Екатеринбург, Россия;

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», 620049, г. Екатеринбург, Россия;

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620030, г. Екатеринбург, Россия;

ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина» 620002, г. Екатеринбург, Россия;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева»
Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Краткое вступление: Идентификация пациентов с BCR-ABL1-подобным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) представляет собой важный этап выявления группы с повышенным риском развития рецидива.

Цель работы: Клиническая, генетическая и прогностическая характеристика BCR-ABL1-подобного ОЛЛ у детей.

Материалы и методы: На основании ранее опубликованных данных (R. Harvey и соавт., Blood, 2013) нами была отработана система анализа экспрессии 5 генов методом ПЦР в режиме реального времени для верификации группы BCR-ABL1-подобного ОЛЛ. Экспрессию вышеназванных генов оценивали методом deltaCt по отношению к экспрессии контрольного гена ABL, после чего формировали единый интегральный показатель. В том случае, если он был близок к результату, полученному у 9 больных BCR-ABL1-позитивным ОЛЛ, то пациентов относили в группу BCR-ABL1-подобного ОЛЛ. В исследуемую группу было включено 97 детей с ОЛЛ из В-линейных предшественников в возрасте от 1,2 до 17 лет (медиана 4 года). Группа была сформирована после исключения пациентов с известными структурными и количественными цитогенетическими аберрациями, включая транслокации t(9;22)(q34;q11), t(12;21)(p13;q22), t(1;19)(q23;p13), перестройки 11q23/MLL, высокую гипердиплоидию ($n = 51-65$), гиподиплоидию ($n < 45$). Перестройки генов ABL1, ABL2, CRLF2, IgH, JAK2, PDGFRb/CSFR1 оценивали методом FISH. Делеции в гене IKZF1 выявляли методом MLPA. Наличие химерного гена CRLF2-P2RY8 проводили методами ПЦР в геномной ДНК, MLPA и FISH. Химерный ген CRLF2-IgH выявляли методом FISH. Результаты терапии оценивали по кривым бессыбиговой выживаемости (БСВ) и кумулятивной вероятности развития рецидива (КВР).

Результаты и обсуждение: Иерархический кластерный анализ и анализ главных компонент (principal component analysis)

показали, что все случаи BCR-ABL1-подобного ОЛЛ кластеризуются совместно с BCR-ABL1-позитивным ОЛЛ. BCR-ABL1-подобный ОЛЛ был выявлен у 15 (15,5%) из 97 пациентов. Делеции в гене IKZF1 достоверно чаще были выявлены в группе BCR-ABL1-подобного ОЛЛ у 8 (67%) из 12 больных, что было достоверно чаще, чем в оставшейся группе у 8 (11%) случаев из 75; $p < 0,001$. Из 8 пациентов, у которых определяли наличие химерных генов с участием тирозинкиназы, перестройки гена JAK2 выявлены у 2 больных, CRLF2 – у 4 (по 2 CRLF2-IgH и CRLF2-P2RY8), еще у 2 больных перестройки ни одного из исследованных генов не выявлено. Среди больных BCR-ABL1-подобным ОЛЛ преобладали девочки (80% против 57% в оставшейся группе; $p = 0,011$), у них чаще выявлялся инициальный лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ (67 и 18% соответственно; $p = 0,001$) и М3-статус костного мозга на 15-й день индукции ремиссии (27 и 4%, соответственно; $p = 0,010$). Больных BCR-ABL1-подобным ОЛЛ чаще стратифицировали в группу высокого риска (40 и 9% соответственно; $p = 0,001$). Прогностическое значение BCR-ABL1-подобного ОЛЛ было оценено у 77 больных, лечившихся по протоколу ALL-MB 2008, включая 10 случаев BCR-ABL1-подобного ОЛЛ и 67 в оставшейся группе. БСВ у больных BCR-ABL1-подобным ОЛЛ была достоверно ниже, чем у больных без BCR-ABL1-подобного профиля экспрессии ($0,25 \pm 0,14$ и $0,89 \pm 0,04$ соответственно; $p < 0,001$), а КВР – статистически значимо выше ($0,55 \pm 0,16$ и $0,03 \pm 0,02$ соответственно; $p < 0,001$).

Заключение: Таким образом, нами показана технология быстрой идентификации больных BCR-ABL1-подобным ОЛЛ методом ПЦР в режиме реального времени. Данная группа пациентов обогатена случаями с делециями IKZF1, а также перестройками JAK2 и CRLF2. Прогноз для больных BCR-ABL1-подобным ОЛЛ при лечении по протоколу ALL-MB 2008 – неблагоприятный.

Чернова Н.Г., Рыбкина Е.Б., Захарько Е.И., Дрокова Д.Г., Двирнык В.Н., Звонков Е.Е.

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДЕБЮТЕ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся пролиферацией фолликулярных Т-хелперов (фТh) и поражением лимфатических узлов, печени, селезенки, костного мозга.

Цель работы: Изучить основные субпопуляции лимфоцитов и оценить частоту выявления опухолевой популяции фТh в образцах периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ) у первичных больных АИТЛ.

Материалы и методы: С октября 2015 по декабрь 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» было проведено исследование 19 образцов ПК и 14 образцов КМ у 22 первичных больных АИТЛ. Соотношение мужчин и женщин 10/12, медиана возраста 59,5 (40–76) года. Распространенность опухолевого процесса устанавливали по классификации Ann Arbor, у 10 больных была диагностирована III стадия, у 12 – IV стадия. Иммунофенотипическую диагностику проводили методом 8-цветной проточной цитофлюориметрии (Vecton

Таблица 1

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови, относительные значения

Пол	Возраст, годы	Стадия по App-Arbor	Лимфоциты, %	T-лимфоциты, %	Th, %	Цитотоксические лимфоциты, %	NK-клетки, %	TNK-клетки, %	V-лимфоциты, %	T-лимфоциты дубль-позитивные	Индекс	АИТЛ ФТХ, % от лимфоцитов
Мужской	69	3	6,0	43,4	18,2	20,6	36,2	10,7	9,7	0,0	0,9	0,000
Мужской	53	3	11,2	75,3	34,6	37,7	11,8	7,6	5,4	1,3	0,9	0,697
Мужской	54	4	19,1	41,4	18,8	22,4	8,6	12,8	1,5	0,6	0,8	35,700
Женский	73	3	9,6	52,6	21,9	28,9	25,1	14,1	8,2	0,7	0,8	0,231
Женский	64	3	4,3	64,5	10,1	51,6	23,4	10,8	1,3	1,3	0,2	2,171
Мужской	58	4	8,6	47,3	12,1	15,0	29,0	8,7	0,3	0,6	0,8	14,694
Женский	63	4	3,5	52,0	11,3	38,3	33,4	12,8	1,8	0,1	0,3	18,300
Мужской	40	3	14,1	64,1	37,7	25,1	11,1	19,1	5,7	0,4	1,5	0,000
Мужской	56	3	5,3	38,8	18,8	16,7	25,3	34,0	1,9	0,3	1,1	0,000
Женский	50	4	9,7	44,5	16,8	24,6	19,2	13,3	5,3	0,4	0,7	14,052
Женский	76	4	36,8	81,2	37,9	38,1	13,1	5,0	0,7	1,3	1,0	0,000
Мужской	56	4	13,6	68,7	20,2	46,9	17,5	12,7	1,2	0,3	0,4	н/д
Женский	64	3	7,3	67,7	49,2	19,6	18,6	2,8	1,7	0,3	0,4	н/д
Женский	63	3	11,8	60,8	41,1	18,1	11,4	17,5	10,3	0,4	2,3	н/д
Женский	43	3	20,3	63,7	45,2	27,1	17,9	7,6	4,1	0,5	1,7	н/д
Мужской	72	4	12,7	51,7	8,8	41,5	16,0	25,7	6,5	0,5	0,2	1,656
Женский	72	4	2,7	35,2	22,1	6,6	24,5	11,0	29,3	0,9	3,3	н/д
Женский	61	4	9,7	81,6	21,6	57,3	7,7	10,1	0,6	0,1	0,4	0,000
Женский	70	4	22,8	11,7	7,7	2,7	8,9	0,3	79,1	0,1	2,9	н/д
Среднее значение			12,1	55,1	23,9	28,4	18,9	12,5	9,2	–	–	10,937
Референсные значения			28–36	61–85	33–55	19–35	8–17	0,5–6	7–17	0–3	1,5–2,6	0

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АИТЛ ФТХ – опухолевая популяция при АИТЛ, н/д – нет данных, индекс – иммунорегуляторный индекс Тх/Тц.

Таблица 2

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови, абсолютные значения (кл/мкл)

Пол	Возраст, годы	Стадия по App-Arbor	Лейкоциты, абс.	Лимфоциты, абс.	T-лимфоциты, абс.	Th, абс.	Цитотоксические лимфоциты, абс.	NK-клетки, абс.	TNK-клетки, абс.	V-лимфоциты, абс.
Мужской	69	3	6000	750	325,5	136,5	154,5	271,5	80,3	9,7
Мужской	53	3	7200	806,4	607,2	279,0	304,0	95,2	61,3	43,5
Мужской	54	4	5000	955	395,4	179,5	213,9	82,1	122,2	14,3
Женский	73	3	4600	441,6	232,3	96,7	127,6	110,8	62,3	36,2
Женский	64	3	9700	417,1	269,0	42,1	215,2	97,6	45,0	5,4
Мужской	58	4	17700	1522,2	720,0	184,2	228,3	441,4	132,4	4,6
Женский	63	4	13100	458,5	238,4	51,8	175,6	153,1	58,7	8,3
Мужской	40	3	4800	676,8	433,8	255,2	169,9	75,1	129,3	38,6
Мужской	56	3	9000	477	185,1	89,7	79,7	120,7	162,2	9,1
Женский	50	4	3800	368,6	164,0	61,9	90,7	70,8	49,0	19,5
Женский	76	4	3100	1140,8	926,3	432,4	434,6	149,4	57,0	8,0
Мужской	56	4	11400	1550,4	1065,1	313,2	727,1	271,3	196,9	18,6
Женский	64	3	13100	956,3	647,4	470,5	187,4	177,9	26,8	16,3
Женский	63	3	9200	1085,6	660,0	446,2	196,5	123,8	190,0	111,8
Женский	43	3	5600	1136,8	724,1	513,8	308,1	203,5	86,4	46,6
Мужской	72	4	3800	482,6	249,5	42,5	200,3	77,2	124,0	31,4
Женский	72	4	5000	135	47,5	29,8	8,9	33,1	14,9	39,6
Женский	61	4	4200	407,4	332,4	88,0	233,4	31,4	41,1	2,4
Женский	70	4	24800	5654,4	661,6	435,4	152,7	503,2	17,0	4472,6
Среднее значение			8478,9	1022,2	467,6	218,3	221,5	162,6	87,2	273,3
Референсные значения			4000–9000	1363–2808	946–2079	546–1336	372–974	123–369	7–165	111–376

Dickinson, BD) FACS Canto II; реагенты BD: anti-CD3 FITC, anti-CD16 PE, anti-CD56 PE, anti-CD45 PerCP, anti-CD19 PE-Cy7, anti-CD5 APC, anti-CD8 APC-H7, anti-CD7 BV421, anti-CD4 BV510, anti-CD10 BV421, anti-CD279a PE, anti-CD2 PE-Cy7, anti-CD25 APC). Опухолевая популяция фТх CD3+/-CD4+CD279+/-CD10+/- была исследована в 13 образцах ПК и

в 12 образцах КМ. Одновременное исследование образцов ПК и КМ было проведено у 11 больных.

Результаты и обсуждение: Клиническая характеристика больных и результаты исследования образцов ПК и КМ представлены в табл. 1–4. Снижение процентного содержания лимфоцитов ПК было выявлено у 18 (94,7%) из 19 больных,

Таблица 3

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов костного мозга, относительные значения.

Пол	Возраст, годы	Стадия по Ann-Arbor	Лимфоциты, %	T-лимфоциты, %	Th, %	Цитотоксические лимфоциты, %	NK-клетки, %	TNK-клетки, %	B-лимфоциты, %	T-лимфоциты дубль-позитивные, %	Индекс	АИТЛ ФТХ, % от лимфоцитов
Мужской	69	3	6,0	43,4	18,2	20,6	36,2	10,7	9,7	0	0,9	0
Мужской	53	3	5,8	73,1	30,0	39,3	11,9	9,2	5,2	1,6	0,8	0,256
Мужской	54	4	12,8	48,6	29,3	17,9	6,1	7,8	7,8	0,9	1,6	29,708
Женский	73	3	7,6	46,6	16,6	28,5	21,9	18,5	12,9	0,7	6,9	0,699
Женский	64	3	5,1	62,3	10,9	48,4	25,7	10,9	1,1	1,5	0,2	1,303
Мужской	58	4	4,9	44,0	15,2	24,2	22,1	10,5	1,7	1,6	1,5	21,704
Женский	63	4,4	59,2	16,7	38,8	27,6	12,7	0,5	0,2	0,4	26,400	
Мужской	40	3	10,3	67,3	32,5	33,3	10,2	17,4	5,1	0,4	1,0	0
Мужской	56	3	5,8	48,9	27,6	18,7	20,6	26,1	4,4	0,9	1,5	0
Женский	50	4	12,6	35,0	12,8	17,7	18,5	13,2	15,0	0,1	1,3	17,466
Женский	76	4	19,9	84,1	41,1	37,8	9,7	5,6	0,6	2,1	1,1	0
Женский	64	4	2,6	46,2	22,4	52,2	20,2	30,6	6,7	0,4	0,4	н/д
Мужской	76	4	46,0	57,4	14,1	43,0	16,3	23,5	2,8	0,1	0,3	н/д
Женский	51	3	3,7	48,1	21,4	24,7	31,3	10,4	5,5	0,4	0,9	3,129
Среднее значение			10,5	54,6	22,1	31,8	19,9	14,8	5,6	0,8	–	0
Референсные значения				9,4-14,4	21-51	14-30	11-28	6-34	7-20	0-3	1,5-2,6	0

Таблица 4

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов костного мозга, абсолютные значения (кл/мкл)

Пол	Возраст, годы	Стадия по Ann-Arbor	Миеокариоциты, абс.	Лимфоциты, абс.	T-лимфоциты, абс.	Th, абс.	Цитотоксические лимфоциты, %	NK-клетки, абс.	TNK-клетки, абс.	B-лимфоциты, абс.
Мужской	69	3	12500	750	325,5	136,5	154,5	271,5	80,3	72,8
Мужской	53	3	24100	1397,8	1022	419,3	549,3	166,3	128,6	72,7
Мужской	54	4	3900	499,2	242,6	146,3	89,4	30,5	38,9	38,9
Женский	73	3	12900	980,4	456,9	162,7	279,4	214,7	181,4	127
Женский	64	3	10000	510	317,7	55,6	246,8	131,1	55,6	5,6
Мужской	58	4	48200	2361,8	1039	359	571,6	522,0	248	40,2
Женский	63	4	20100	576,4	341,2	96,3	223,6	159,1	73,2	2,9
Мужской	40	3	12900	1328,7	894,2	431,8	442,5	135,5	231,2	67,8
Мужской	56	3	25300	1467,4	717,6	405,0	274,4	302,3	383	64,6
Женский	50	4	10100	1272,6	445,4	162,9	225,3	235,4	168,0	191
Женский	76	4	6500	1293,5	1088	531,6	488,9	125,5	72,4	7,8
Женский	64	4	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Мужской	76	4	8600	3956	2271	557,8	1701	644,8	929,7	111
Женский	51	3	7300	270,1	129,9	57,8	66,7	84,5	28,1	14,9
Среднее значение			15569,2	1281,8	714,7	271,0	408,7	232,6	201,4	62,8
Референсные значения			41600–195000							

Th – у 13 (68,4%), цитотоксических лимфоцитов – у 5 (26,3%). Повышение относительного содержания NK-клеток отмечено у 11 (57,9%) больных, TNK-лимфоцитов – у 16 (84,2%). При исследовании B-линейной популяции у 14 (73,7%) из 19 больных отмечался выраженный дефицит B-клеток. Уменьшение абсолютных значений T-лимфоцитов (как хелперов, так и цитотоксических) наблюдалось в 100% случаев, B-клеток – в 88,9%, NK-клеток – в 50%. При исследовании образцов КМ снижение количества миеокариоцитов было обнаружено у 12 (85,7%) из 14 больных, процентного содержания лимфоцитов – у 9 (64,2%). Повышение процентного содержания T-лимфоцитов было обнаружено в 6 (42,9%) из 14 случаев, T-хелперов – в 2 (14,3%), цитотоксических лимфоцитов в 8 (57,1%). Содержание NK-клеток в образцах костного мозга у всех 14 больных сохранялось в пределах нормальных значений. Снижение процентного содержания B-лимфоцитов отмечалось у 10 (71,4%) больных. Опухолевая популяция ФТХ была выявлена в 8 (61,5%) образцах ПК и в 8 (66,7%) образ-

цах КМ. Процентное содержание опухолевых клеток колебалось в ПК от 0,23 до 35,7% от общего числа лимфоцитов, в КМ – от 0,26 до 29,7%, более 10% опухолевых клеток было отмечено у 4 больных (№№ 3, 6, 7, 10). У 4 из 7 больных с III стадией заболевания по классификации Ann-Arbor была выявлена опухолевая популяция в ПК и/или в КМ. Интересно, что выявление опухолевой популяции ФТХ в образцах ПК и КМ было «синхронным».

Заключение: Полученные данные демонстрируют изменение соотношения основных субпопуляций лимфоцитов ПК и КМ, снижение абсолютного и относительного количества B-лимфоцитов, Th и T-цитотоксических лимфоцитов у большинства больных в дебюте АИТЛ. Выявление опухолевых клеток в ПК и КМ методом проточной цитометрии отмечено в более чем половине случаев, что свидетельствует о частой лейкемизации АИТЛ. Метод проточной цитометрии обладает высокой чувствительностью и может быть применен для диагностики и мониторинга лейкемизации опухолевого процесса при АИТЛ.

Шутов С.А., Данишян К.И., Караголян С.Р., Гемджян Э.Г.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ «МАРГИНАЛЬНЫХ» ФОРМ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Нарушение плазменного звена гемостаза при гемофилии может являться причиной возникновения патологии органов брюшной полости и грудной клетки геморрагического характера, требующей хирургического вмешательства, либо осложняет течение сопутствующего хирургического заболевания и является причиной ухудшения исходов оперативного лечения, проявляющегося увеличением послеоперационных летальных исходов, длительности пребывания в стационаре и частоты осложнений

Цель работы: Определить группы больных гемофилией, имеющих высокий риск послеоперационных геморрагических осложнений и требующих особого внимания при выполнении хирургического вмешательства.

Материалы и методы: В проспективное, сравнительное исследование включили больных врожденной гемофилией А и В (69 человек в возрасте от 18 до 71 лет, медиана возраста 29 лет), прооперированных в плановом и экстренном порядке по поводу патологии брюшной полости и грудной клетки в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ за период с 2011 г. по 2016 г. Группы больных легкой и ингибиторной формами гемофилии сравнивали с группой больных тяжелой и средне-тяжелой формами гемофилии. Больных тяжелой и средне-тяжелой формами гемофилии было 50 человек (73%), ингибиторной – 8 (11%), легкой – 11 (16%). Экстренных операций было выполнено 18, плановых 51.

Результаты и обсуждение: Установлено, что риск геморрагического послеоперационного осложнения и летального исхода для больного с ингибиторной формой гемофилии по сравнению с тяжелой и средне-тяжелой формами в 1,5 раза выше, а риск повторной операции выше в 3,5 раза (95% ДИ 1,7–5,9; $p < 0,05$). При легкой форме гемофилии по сравнению с тяжелой и средне-тяжелой формами риск геморрагического послеоперационного осложнения также выше (2/12 против 1/50; $p = 0,05$).

Заключение: Риск послеоперационных геморрагических осложнений при ингибиторной и легкой формах гемофилии статистически значимо выше, чем при тяжелой и средне-тяжелой формах, и связан с дефектами гемостатической терапии при ингибиторной форме и неадекватной оценкой состояния гемостаза при легкой форме. При наличии у пациента длительного геморрагического синдрома необходимо проведение анализа показателей системы свертывания крови, включающего оценку прокоагулянтной активности факторов свертывания, наличия ингибитора и тромбоза графцию. Сочетание низких показателей альбумина и холестерина в крови больного гемофилии свидетельствует о тяжелом нарушении белково-синтетической функции печени, является предиктором неблагоприятного прогноза и должно учитываться при выполнении хирургического вмешательства и терапии геморрагических проявлений.

Якутик И.А., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Судариков А.Б.

МУТАЦИИ В ГЕНАХ МАР-КИНАЗ ПРИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ И ЛИМФОМЕ ИЗ КЛЕТОК КРАСНОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

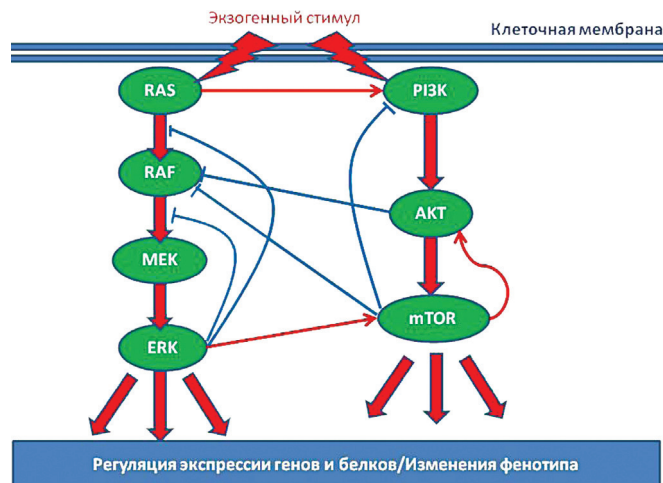
Краткое вступление: В настоящее время активация протеинкиназных сигнальных каскадов при различных онкогематологических заболеваниях является объектом пристального внимания клиницистов и исследователей. Благодаря этому, канонические представления о внутриклеточных сигнальных каскадах, как о линейных цепях передачи сигнала были значительно дополнены новыми данными, о существовании множества петель обратной связи внутри отдельных каскадов и перекрестных взаимодействий между компонентами различных каскадов, посредством которых осуществляется как положительная, так и отрицательная регуляция их активности (рис. 1). Так мутация BRAFV600E выявляется в 98% случаев волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ). Данная мутация приводит к конститутивной активации MAPK-каскада, что, в свою очередь, приводит к конститутивному фосфорилированию киназ ERK1 и ERK2, которое выявляется в 100% случаев ВКЛ.

Цель исследования – выявление альтернативных путей активации MAPK-каскада у больных ВКЛ, не несущих мутацию BRAFV600E, а также у больных с диагнозом лимфомы из клеток красной пульпы селезенки (ЛКПС).

Материалы и методы: В работе были использованы образцы геномной ДНК от 43 больных ВКЛ и 6 больных ЛКПС. Диагнозы подтверждали данными иммунофенотипирования лимфоцитов костного мозга и крови. Мутацию BRAFV600E определяли методом аллель-специфичной ПЦР-РВ. Поиск активирующих мутаций в генах BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, MAP2K1, MAP2K2 и PIK3CA осуществляли с помощью прямого секвенирования отдельных экзонов соответствующих генов.

Результаты и обсуждение: Мутация BRAFV600E была выявлена у 41 (95%) больных ВКЛ. У 2 (5%) больных мутации не обнаружено, несмотря на высокий процент опухолевых клеток в образце. Ни в одном из 6 случаев ЛКПС мутация BRAFV600E не была выявлена. Предполагая, что патогенная активация RAS/RAF/MEK/ERK-каскада в данных случаях достигается за счет активирующих мутаций в других генах каскада, мы исследовали экзоны 2 и 3 генов K-, H- и N-RAS, экзоны 11 и 15 гена BRAF, экзоны 2, 4 и 6 гена MAP2K2, а также экзоны 2, 3 и 11 гена MAP2K1 для обнаружения активирующих мутаций, описанных в литературе и выявляющихся при других видах опухолей. В образце больного ВКЛ без мутации BRAFV600E была выявлена активирующая мутация MAP2K1 Q56P. У 2 (33%) из 6 пациентов с диагнозом ЛКПС были выявлены активирующие мутации в гене MAP2K1: G128D у одного и K57E у другого. Также, основываясь на опубликованных данных, мы исследовали экзоны 5, 9 и 20 гена PIK3CA, предполагая возможность возникновения активирующего сигнала в PI3K каскаде и передачи его в MAP-каскад через перекрестное взаимодействие. Ни в одном исследованном случае активирующие мутации в данном гене не обнаружены.

Заключение: Конститутивная активация RAS/RAF/MEK/ERK-каскада при ВКЛ может достигаться за счет активирующих мутаций в гене MAP2K1, поскольку таковая была выявлена в одном случае ВКЛ без мутации BRAFV600E. При том, что мутация BRAFV600E не была выявлена ни в одном из 6 случаев ЛКПС, активирующие мутации в гене MAP2K1 были выявлены у 2 (33%) больных. Возможно, это можно рассматривать как свидетельство диверсификации функций протеинкиназ одного сигнального каскада, которая, в свою очередь, определяет различия клинико-лабораторных проявлений конкретных нозологий, обуславливающих таксономическое деление.



МАТЕРИАЛЫ ТЕЗИСОВ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Менделеева Л.П., Грибанова Е.О., Соловьев М.В., Грибанова Е.О., Вотякова О.М., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ДЕБЮТЕ И ПРОГРЕССИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва;
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств (иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом), а также трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у большинства больных множественной миеломой (ММ) развивается рецидив/прогрессия заболевания. Именно цитогенетические аномалии при ММ рассматриваются в настоящее время основным прогностическим фактором, влияющим на результаты лечения [Sonneveld et al. 2016].

Цель работы: Сопоставить спектр и частоту встречаемости генетических аномалий у больных ММ в дебюте и в прогрессии заболевания.

Материалы и методы: С декабря 2009 по сентябрь 2017 гг. 182 больным впервые диагностированной ММ (91 мужчине и 91 женщине), в возрасте 30–78 (медиана 58) лет, выполнено FISH-исследование мононуклеаров или CD138⁺-клеток костного мозга до начала лечения для выявления транслокаций с вовлечением локуса гена IGH/14q32: t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14); гипердиплоидии (трисомий 5,9,15); делеции 13q14/моносомии 13 (del13q14-13); делеции 17p13/TP53 (del17p13/TP53); амплификации 1q21 (amp1q21); транслокаций с вовлечением локуса гена cMYC/8q24 (t(8q24)/cMYC); делеции 1p32/CDKN2C (del1p32). Медиана наблюдения за больными 23 (1,31–93,3) мес. Прогрессия заболевания диагностирована у 80(43,9%) из 182 больных.

Результаты и обсуждение: Сопоставление спектра и частоты встречаемости генетических аномалий в дебюте заболевания и в рецидиве/прогрессии выполнено 22 пациентам. Медиана времени до рецидива/прогрессии у этих больных составила 17,2 мес (4,3–37,5). При первичном исследовании t(14q32)/IGH выявлены у 7 (31,8%), гипердиплоидия – у 8 (36,4%), сочетание t(14q32)/IGH и гипердиплоидии – у 3 (13,6%) больных. У 3 (13,6%) больных первичные хромосомные нарушения не

были обнаружены, у 1 больного выявлена гиподиплоидия. Частота встречаемости отдельных t(14q32)/IGH составила: t(11;14) – 27,3%; t(4;14) – 4,6%; t(14;16) – 4,6%. Транслокации t(14;20) и t(6;14) не были выявлены ни в одном случае, хромосомный партнер не установлен в 9,1% случаев. Amp1q21 обнаружена у 10 (45,5%); del13q14-13 – у 10 (45,5%); t(8q24)/cMYC – 3 (13,6%); del17p13/TP53 – у 4 (18,2%); amp(8q24)/cMYC – у 4 (18,2%); del1p32 – у 1 (4,6%) больных. У 7 (31,8%) больных выявлена одна дополнительная копия локуса 1q21, в 3 (13,6%) – 2 и более (от 4 до 7) дополнительные копии 1q21. При исследовании CD138⁺-клеток костного мозга в рецидиве/прогрессии у 20 из 22 пациентов не было выявлено ни появления новых, ни исчезновения обнаруженных в дебюте цитогенетических aberrаций. У 2 больных были найдены новые, ранее не определяемые цитогенетические нарушения. В обоих случаях новым дополнительным нарушением являлась amp1q21. В то же время у больных с выявленной amp1q21 в дебюте ММ увеличения числа копий 1q21 в ходе прогрессии не было выявлено.

Заключение: У 20 (90,9%) из 22 больных при FISH-исследовании не выявлено изменения цитогенетической картины заболевания в ходе прогрессии, в то время как у 2 (9,1%) из 22 больных обнаружено появление amp1q21. Из-за малого количества больных, которым был выполнен FISH-анализ как в дебюте, так и в рецидиве/прогрессии миеломы, мы не можем четко утверждать, что появление именно этой aberrации обуславливает прогрессивно опухоли. Кроме того, эта aberrация выявлена у 45,5% больных уже в дебюте заболевания, а также известно, что в прогрессии частота выявления amp1q21 растет. Выполнение FISH-исследования как в дебюте заболевания, так и в прогрессии является важным для клинической практики, поскольку выявление новых хромосомных нарушений может являться обоснованием для своевременного изменения тактики лечения больных ММ.

Андреева А.Ю., Скверчинская Е.А., Гамбарян С.П., Кривченко А.И., Миндукшев И.В., Судницына Ю.С.

КОНФОРМАЦИОННОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕМОГЛОБИНА РЕГУЛИРУЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ АНИОННОГО ТРАНСПОРТЕРА ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Гемоглобин (Hb), обладающий высоким сродством к кислороду, также может связываться с другими аллостерическими эффекторами, CO, NO и др. Сродство CO и NO к Fe²⁺ выше, чем у O₂, в связи с этим они способны замещать O₂ с образованием более стабильного комплекса. Взаимодействие Hb с лигандами определяется оксигенированностью среды и конформационным состоянием Hb, T- или R-форма. Связывание молекулы кислорода с деоксигенированной T-формой (дезоксигемоглобин) осуществляется с низким сродством, однако связывание лиганда дестабилизирует T-форму, что облегчает присоединение следующих молекул и переход Hb в оксигенированную R-форму (Mihalescu, 2001). Способностью к связыванию с мембраной обладает исключительно дезокси-Hb, а сам сайт прикрепления молекулы находится в цитоплазматическом домене эритроцитарного анионного обменника eAE1 (Chu, 2016). eAE1 является одним из основных белков мембраны эритроцита (106 копий на клетку), обуславливает транспорт CO₂ в виде HCO₃⁻ и контролирует внутриклеточный pH (Swietach, 2010). eAE1 структурно связан с эритроцитарным аммонийным транспортером RhAG (Lux, 2016) и регулирует импорт аммония/аммиака внутрь клетки (Sudnitsyna, 2016). При связывании Hb с eAE1 увеличивается взаимодействие цитоскелета и eAE1, что вызывает повышение ригидности мембраны эритроцита (Barvitenko, 2001).

Цель работы: Изучение влияния конформационного состояния Hb на транспорт аммония в эритроцитах (RBC) человека.

Материалы и методы: Влияние состояния Hb (T/R форма) на аммонийную резистентность RBC (10⁶ кл/мл) определяли лазерной дифракцией (Ласка-ТМ, «БиоМедСистем», РФ) и проточной цитометрией (Navios, «Beckman Coulter», США). Hb переводили в дезокси-форму дегазированием суспензии RBC азотом. Образование Hb-NO индуцировали внесением S-нитрозоцистеина (CysNO, 300 мкМ) в суспензию клеток, содержащих T-форму Hb. Состояние Hb контролировали спектрофотометрически. Для исследования внутриклеточного pH клетки инкубировали BCECF-AM (30 мин, 37°C).

Результаты и обсуждение: Эритроциты, помещенные в изотонический аммонийный буфер быстро увеличивали объем и лизировали, достигнув критического значения. Увеличение объема эритроцитов в аммонийной среде было обусловлено быстрым входом в клетку NH₄Cl и воды. Скорость начального увеличения объема (Vi) RBC, содержащих дезокси-Hb, была в 2,23 ± 0,50 (n = 8; p ≤ 0,05) раз ниже, чем у контрольных клеток (RBCs, < содержание окси-Hb). Одновременно с этим, гипоксия (RBC с дезокси-Hb) вызывала достоверное увеличение времени гемолиза клеток в 2,31 ± 0,17 (n = 8; p ≤ 0,05) раза. Образование NO-производных гемоглобина в RBCs с окси-Hb (инкубация с CysNO), не оказывало влияния на кинетические характеристики гемолиза: Vi и время лизиса сохранялись на уровне контрольных значений. Vi эритроцитов с дезокси-Hb, инкубированных CysNO, увеличивалась в 1,31 ± 0,21 (n = 8; p ≤ 0,05) раза по сравнению с RBC с дезокси-Hb и соот-

ветствовала значениям контроля. При этом время гемолиза клеток, обработанных CysNO , в гипоксии было в $1,25 \pm 0,18$ ($n = 8$; $p \leq 0,05$) выше времени гемолиза проб с дезокси-Нб. Максимальный внутриклеточный рН эритроцитов в условиях гипоксии был в $2,03 \pm 0,19$ ($n = 8$) ниже, чем в условиях нормоксии.

Заключение: Мы показали, что V_i достоверно снижалась, а время лизиса повышалось у клеток, содержащих Т-форму Нб. Переход Нб в

Р-форму (связывание с NO) в условиях гипоксии приводил к возврату показателей V_i на уровень контроля. Полученные результаты указывают на зависимость импорта аммония в эритроциты от конформационного состояния Нб, а не от наличия O_2 в среде. Исследование выполнено в рамках программы президиума РАН «Аммонийный стресс в условиях экстремальной физической нагрузки: концепция оценки и условия коррекции».

Андреевская Е.А.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

Краткое вступление: В Забайкальском крае множественная миелома (ММ) составляет около 15% в группе лейкозов. На конец 2017 г. наблюдалось 50 больных множественной миеломой (ММ). Отмечается незначительное преобладание мужчин над женщинами. Средний возраст начала заболевания 59,5 года (от 31 до 89 лет). Проведен анализ различных иммунохимических и клинико-анатомических вариантов ММ.

Цель работы: Проведение эпидемиологического анализа заболеваемости с впервые установленным диагнозом ММ в Забайкальском крае.

Материалы и методы: Изучена первичная заболеваемость населения Забайкальского края старше 18 лет на основании обращаемости пациентов за специализированной помощью. Проведен анализ заболеваемости множественной миеломой (ММ) в Забайкальском крае, обследовано 50 больных ММ, находившихся на лечении в гематологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы и отделении химиотерапии гемобластозов ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», из них 24 (48%) женщины и 26 (52%) мужчин. Наиболее часто заболеваемость встречается в возрастной группе 50–70 лет. Средний возраст больных составил $59,5 \pm 5,9$ года, что значительно моложе, чем по данным литературы. Заболеваемость ММ в Забайкальском крае составляет 1,3 случая на 100 000 населения. По иммунохимическим ва-

риантам больные распределены следующим образом: 20(40%) больных G-миеломой, 1 (2%) – M-миеломой, 7(14%) – A-миеломой, 1(2%) – миеломой A + Бенс-Джонса, 3 (6%) – G-миеломой + Бенс-Джонса, 14 (28%) больных иммунохимически необследованные. Наиболее часто (до 60%) встречается диффузно-очаговая форма, реже диффузная (20%), остальные случаи множественно-очаговая форма и солитарные. При установлении диагноза и ретроспективном анализе миеломная нефропатия выявляется в 16% случаев. Продолжительность жизни составляет от 1 мес до 18 лет.

Результаты и обсуждение: лечение множественной миеломы преследует несколько целей: подавление роста опухоли, максимальное улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни. В настоящее время в Забайкальском крае 8 трансплантированных больных ММ (трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток – ауто-ТГСК, что значительно улучшило их качество жизни. Но это свидетельствует о недоступности данного метода лечения в отдаленных регионах.

Заключение. С 2010 г. отмечаются стабильные показатели первичной заболеваемости. Данные регистра больных ММ в Забайкальском крае позволяют проанализировать частоту и структуру ММ.

Асатрян Т.Т., Зенина М.Н., Бессмельцев С.С.

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА И СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА У ОДНОГО БОЛЬНОГО

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Наследственный сфероцитоз (НС) – широко распространенная причина развития гемолитической анемии, обусловленная дефектом белковой структуры мембраны эритроцитов. Синдром Жильбера (СЖ) – наследственная доброкачественная гипербилирубинемия, связанная с мутацией в гене UGT1A1 и снижением активности фермента уридиндифосфатглюкуронидазы 1 (УДФГТ 1) в гепатоцитах. Сочетание СЖ и НС в практике встречается довольно редко. У таких пациентов риск развития желчнокаменной болезни и гемолитических кризов намного выше. Чаще это происходит в возрасте до 10 лет.

Цель работы: Приводим пример нашего наблюдения.

Материалы и методы: Пациентка Г., 26 лет, русская. Считает себя больной с 24 лет. Жалобы на слабость, чувство ломоты в теле, желтушное окрашивание кожи, сильные боли в правом подреберье, вздутие живота. В возрасте 25 лет после перенесенного ОРВИ случился первый гемолитический криз. Она была госпитализирована по скорой помощи из-за невыносимой боли в животе. После улучшения состояния была выписана и направлена на обследование.

Результаты и обсуждение: Генетический тест на наличие синдрома Жильбера установил гомозиготное носительство аллеля (ТА)7, сниженную активность фермента УДФГТ 1. Концентрация общего билирубина составляла 40 мкмоль/л, прямого билирубина 11 мкмоль/л, непрямого билирубина 29 мкмоль/л. При УЗИ брюшной полости и почек выявлены признаки спленомегалии (размер $130 \times 47 \times 70$ мм), билирубиновые камни в желчном пузыре. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием выявила: увеличение печени (КВР правой доли 182 мм, левой 133 мм), с четкими контурами, однородной КТ-структуры, обычной денситометрической плотности $+56 \rightarrow +63$ НУ; увеличение селезенки – селезеночный индекс составля-

ет > 840 , однородной структуры. Для уточнения диагноза направлена в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что отец пациентки страдает НС. Лабораторные данные выявили: Нб 109 г/л, RBC $3,15 \times 10^{12}$ /л, MCV 92 фл, MCH 34,7 пг, RDW 17,3%, ретикулоцитоз (7%) и гипербилирубинемии (общий билирубин 70 мкмоль/л, прямой билирубин 8 мкмоль/л, непрямого билирубин 62 мкмоль/л). При доброкачественной гипербилирубинемии, как известно, редко отмечается повышение уровня билирубина более 50 мкмоль/л. Присутствие анемии, ретикулоцитоза, высоких цифр билирубина, спленомегалии и конкрементов в полости желчного пузыря указывало на наличие конкурентного гемолиза. При измерении морфометрических параметров эритроцитов установлено, что большинство эритроцитов представлены популяцией микросфероцитов (60%), повышен показатель толщины эритроцитов (2,7 мкм), снижены значения среднего диаметра эритроцитов (6,3 мкм) и индекса сферичности эритроцитов (2,3), нормоциты составили 38%. Снижение осмотической резистентности эритроцитов (начало 0,6%, окончание 0,35%), ускорение времени лизиса эритроцитов, измеренной с помощью глицеринового теста, снижение интенсивности экспрессии эозин-5-маленинда (75%) подтвердили наличие у пациентки НС. Анализ результатов исследования позволил выставить клинический диагноз: наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского-Шоффара), наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (синдром Жильбера, подтвержденный генетически).

Заключение: Из-за похожей симптоматики СЖ и НС могут маскировать друг друга и представлять трудности для диагностики. При наличии высокой неконъюгированной гипербилирубинемии, спленомегалии и желчнокаменной болезни необходимо исключить наследственные гемолитические анемии, в том числе НС, который может выступать как ассоциированное состояние.

Багиров И.А.

О ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А. Эйвазова, Баку, Азербайджан

Краткое вступление: оценить возрастную динамику заболеваемости острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) среди детей и лиц молодого возраста в Азербайджане за 1998–2014 гг.

Цель работы: Цель исследования: оценить возрастную динамику заболеваемости ОЛЛ среди детей и лиц молодого возраста в Азербайджане за 1998–2014 гг.

Материалы и методы: Исследование проводилось на базе Азербайджанского НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А. Эйвазова, который выполняет функции республиканского центра диагностики, учета, лечения и наблюдения больных лейкозом. Под наблюдением находились все больные в возрасте до 30 лет, впервые выявленные в течение 1998–2014 гг.

Результаты и обсуждение: Во все периоды наблюдения наибольшая величина показателей заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе от рождения до 4 лет колебалась в интервале от $2,5 \pm 0,57$ (1998 г.) до $6,2 \pm 0,93$ (2011 г.). В динамике заболеваемости ОЛЛ в возрастной группе от 0 до 4 лет можно различать три периода: период относительно стабильности показателя (1998–2007 гг.), когда колебание показателей заболеваемости находилось в интервале статистической погрешности ($p >$

$0,05$); период существенного подъема заболеваемости ОЛЛ (2008–2012 гг.), когда показатели статистически значимо увеличились ($p < 0,05$). В возрасте 5–9 лет показатели заболеваемости ОЛЛ колебались в сравнительно узком интервале: от $1,1 \pm 0,35$ до $3,5 \pm 0,74$ ($p < 0,05$). В течение 1998–2006 гг. колебание показателей заболеваемости не входит за пределы статистической погрешности и может быть оценено как стабильное состояние. В возрасте от 10 до 14 лет показатели заболеваемости ОЛЛ за 1998–2014 гг. также колебались в узком интервале ($0,4 \pm 0,21$ – $1,2 \pm 0,38$). Различие между наибольшей и наименьшей величиной показателей заболеваемости статистически значимое ($p < 0,05$).

Заключение: Вероятность заболеваемости ОЛЛ наибольшая в возрастном интервале от 0 до 4 лет ($2,5 \pm 0,57$ – $6,2 \pm 0,93$); в динамике за 1998–2014 гг. имела тенденцию к росту. У детей старше 5 лет вероятность заболеваемости ОЛЛ уменьшается и достигает наименьшего уровня в возрастном интервале от 15 до 29 лет ($0,4 \pm 0,13$ – $0,9 \pm 0,18$). По сравнению с возрастом 15–29 лет в возрастных периодах 0–4, 5–9 и 10–14 лет относительный риск заболеваемости ОЛЛ колеблется в интервалах 4,5–8,9; 1,7–4,3 и 0,7–1,7 соответственно. Для всех возрастных групп больных ОЛЛ прослеживается рост заболеваемости в 1998–2014 гг.

Бадмажапова Д.С., Звонков Е.Е., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Чернова Н.Г., Габеева Н.Г., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФОРМИРОВАНИИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СИНАПСА, ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В настоящее время установлено, что опухолевые клетки при ХЛЛ образуют иммунологические синапсы с клетками микроокружения, оказывая влияние на их функцию. Патогенез ХЛЛ заключается в нарушении апоптоза опухолевых клеток и в их способности вызывать анемию Т-лимфоцитов и избегать иммунного надзора.

Цель работы: Изучить экспрессию FAS, ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86, PD-1, PD-L1 на опухолевых клетках и оценить основные субпопуляции Т-лимфоцитов (наивные, эффекторные, клетки памяти) при ХЛЛ.

Материалы и методы: В период с 2016 по 2017 гг. в исследование было включено 46 больных ХЛЛ: I группа – 16 больных (медиана возраста 57 лет, м:ж 12:4) были в стадии прогрессии заболевания после проведенной химиотерапии; II группа – 30 «первичных» больных ХЛЛ (19 мужчин и 11 женщин, медиана возраста 60,5 года) с впервые установленным диагнозом. В контрольную группу вошли 29 здоровых доноров (8 мужчин и 21 женщина медиана возраста 37 лет). Для исследования использовали периферическую кровь. Исследование проводили на 6-цветном проточном цитофлюориметре BD FACS Canto II (BD Biosciences, США). Определяли долю В-клеток с экспрессией FAS, CD80, CD86, PD-1, PD-L1, доли наивных (CD95-CD28+), эффекторных (CD95+CD28-) и клеток памяти (CD95+CD28+), а также процент клеток с экспрессией PD-1, PD-L1 среди Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток.

Результаты и обсуждение: У больных ХЛЛ доля CD80+, CD86+, FAS+В-клеток была ниже, чем у доноров. У «первичных» больных до-

ля CD80+ клеток ХЛЛ была выше, чем у больных в стадии прогрессии. Доля PD-1+ В-клеток у больных ХЛЛ была выше, чем у доноров. Доля PD-L1+ В-клеток у больных ХЛЛ была ниже, чем у доноров. Доля PD-1+ Т-хелперов выше у больных ХЛЛ, чем у доноров, а в стадии прогрессии ХЛЛ выше, чем у «первичных» больных. Доля PD-L1+ Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток у больных ХЛЛ была ниже, чем у доноров. Доля наивных Т-хелперов (CD4+CD95-CD28+) у «первичных» больных ХЛЛ не отличалась от доноров. У больных в стадии прогрессии она была ниже по сравнению и с донорами, и с «первичными» больными. Доля наивных цитотоксических Т-клеток (CD8+CD95-CD28+) была ниже у пациентов обеих групп по сравнению с донорами, а у пациентов в стадии прогрессии – ниже, чем у «первичных» пациентов. Доля Т-хелперов памяти (CD4+CD95+CD28+) была выше у пациентов в стадии прогрессии по сравнению с «первичными» пациентами и донорами. Доля эффекторных цитотоксических клеток (CD8+CD95+CD28-) была выше среди пациентов обеих групп по сравнению с донорами.

Заключение: Снижение доли CD80+ и CD86+В-клеток у больных ХЛЛ по сравнению с донорами может служить причиной неэффективности формирования иммунологического синапса с Т-клетками и приводить к анемии Т-лимфоцитов. Снижение доли FAS+ клеток ХЛЛ позволяет им избежать апоптоза. Изменение пула Т-клеток в сторону клеток памяти и эффекторов, приобретение CD4+PD-1+ («истощенного») фенотипа приводит к усугублению нарушенного противоопухолевого иммунитета и прогрессии заболевания.

Бакиров Б.А., Байбулатова А.Ф.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПРИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Уфа

Краткое вступление: Актуальность: Химиотерапия ведущий метод терапии среди онкогематологических заболеваний. Позволяющий добиваться длительных ремиссий, однако, осложнения, возникающие в процессе терапии, нередко приводят к развитию летальных осложнений. С целью профилактики данных осложнений и коррекции терапии, пациенты, нередко нуждаются в переводе в палату интенсивной терапии.

Цель работы: Анализ осложнений, возникающих при проведении ПХТ, требующие перевода пациента в палату интенсивной терапии, с целью выявления предикторов осложнений.

Материалы и методы: ретроспективный анализ 138 взрослых больных гемобластозами ГБУЗ Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфа. Средний возраст больных 28,7 года. ОМЛ – 88 (63,8%), ОЛЛ – 34 (24,6%), 16 (11,6%) больных другими заболеваниями системы крови. В зависимости от исхода пребывания в ПИТ, больных разделили на две группы. 1-я группа ($n = 47$) – больные с летальным исходом, 2-я группа ($n = 91$) с переводом из ПИТ с улучшением. Критический анализ проводился с применением шкал SOFA, LODS, ODIN, SAPS II, APACHE II, ICNARC model. пердрасполагающие факторы го-

спитальной смертности для всех пациентов были рассчитаны по методу Knaus et al. Статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica, 9.2. (StataCorp. LP, College Station, TX).

Результаты и обсуждение: Анализ полученных данных, выявил, что наличие полиорганной недостаточности, продленной ИВЛ, являются наиболее опасными предикторами смерти пациента. Ранее отмечен-

ные в литературе факторы прогноза, такие как возраст, нейтропения и данные шкал оценки физиологических расстройств, следует учитывать, как не абсолютные, но вспомогательные факторы прогноза исхода проводимой интенсивной терапии.

Заключение: Наличие полиорганной недостаточности, продленной ИВЛ, являются предикторами высокого риска развития летального исхода.

Белоусов К.А., Митина Т.А., Чуксина Ю.Ю., Голенин А.К., Черных Ю.Б., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Высоцкая Л.Л., Захаров С.Г., Клинушкина Е.Ф., Митин А.Н.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОПУХОЛЕВЫХ ПЛАЗМОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЛОКАЛЬНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ РОСТОМ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва; ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

Краткое вступление: изучение иммунофенотипа опухолевых плазматических клеток костного мозга (ПК КМ) и циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК ММ) может выявить новые механизмы метастазирования и генерализации болезни при множественной миеломе (ММ), осложненной локальным опухолевым ростом (плазмоцитомой).

Цель работы: изучение иммунофенотипических признаков опухолевых плазматических клеток костного мозга (ПК КМ) и циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК ММ) у больных множественной миеломой (ММ), осложненной плазмоцитомой, в зависимости от особенностей течения заболевания и предлеченности.

Материалы и методы: Обследованы 18 больных ММ (9 женщин, 9 мужчин), в возрасте от 41 до 85 лет (медиана возраста 59 лет). У всех больных была III стадия заболевания по Salmon-Durie, у 3 (16,7%) – IIIВ стадия и плазмоцитомы различной локализации. У 8 (44,4%) больных выявлена миелома G_k, у 3 (16,7%) – G_λ, по 1 – A_k, A_λ, D_λ; у 2 (11,1%) больных выявлена парапротеинемия Бенс-Джонса, (у 1 – κ-Бенс-Джонс, у 1 – λ-Бенс-Джонс). У 2 больных изотип парапротеина не был определен. Средний уровень плазматических клеток в КМ по данным миелограммы – 19,3% (0,4–69,0%). Впервые диагностированная ММ была у 9 больных, 9 больных ранее получали терапию (VCP, VMP, RVP), среднее количество курсов 6,5 (1–13 курсов). У 13 (72,2%) больных были солитарные костные плазмоцитомы (позвоночник, кости черепа, ребра, ключица), у 5 (27,8%) – экстрамедуллярные плазмоцитомы (почки, яички, плевра, грудная железа, мышечная ткань). У 14 (77,8%) больных плазмоцитомы были более 7 см в диаметре (bulky disease). У всех больных с экстрамедуллярным поражением плазмоцитомы были более 7 см в диаметре. Оценивали различия иммунофенотипа ПК КМ и ЦОК ММ в группах больных первичных и предлеченных, с солитарными костными и экстрамедуллярными плазмоцитомой, а также у больных с плазмоцитомой более и менее 7 см.

Результаты и обсуждение: Как у первичных, так и у предлеченных больных определяется достоверно более высокий уровень синдекана-1 (CD138+) на ПК КМ по сравнению с ЦОК ММ. В то же время, в обеих группах выявляемость клеток CD138- была достоверно выше на ЦОК ММ. Достоверной разницы по выявляемости антигенов CD56, CD11c, CD117, CD81, CD33, CD27, CD28, CD19, CD20, CD79b в обеих группах не установлено. У 13 пациентов с солитарными костными плазмоцитомой также отмечена достоверно более высокая выявляемость CD138+ на ПК КМ по сравнению с ЦОК ММ. Выявляемость CD138- была более высокой на ЦОК ММ. В группе пациентов с экстрамедуллярными плазмоцитомой достоверной разницы по выявляемости CD138+ и CD138- между ПК КМ и ЦОК ММ, других антигенов не выявлено. Проводилось сравнение выявляемости антигенов ПК в зависимости от размера плазмоцитомы – более 7 и менее 7 см. В обеих группах выявлено достоверное преобладание клеток CD138+ на ПК КМ и, в то же время, достоверно более высокая выявляемость клеток CD138- на ЦОК ММ.

Заключение: Иммунофенотипически ЦОК являются менее зрелыми клеткам по сравнению с ПК КМ, теряющими антиген CD138+ и, по-видимому, вследствие этого и связь со стромой костного мозга. Эта результаты отмечены как у первичных, так и у предлеченных больных, а также при сравнении пациентов с плазмоцитомой более 7 см и менее 7 см. В этой связи потерю поверхностного синдекана-1 плазматической клеткой можно рассматривать как один из механизмов метастазирования и прогрессии ММ. В группе экстрамедуллярных плазмоцитом отсутствовали достоверные иммунофенотипические различия между ПК КМ и ЦОК ММ, что позволяет сделать вывод об иммунофенотипической идентичности данных клеток костномозговых. Однако, эти данные требуют дальнейшего изучения в связи с малой выборкой больных в данной группе.

Бидерман Б.В., Чернова Н.Г., Якутик И.А., Нарейко М.В., Звонков Е.Е., Хамаганова Е.Г., Судариков А.Б., Савченко В.Г.

НУЛЕВОЙ АЛЛЕЛЬ HLA-A*02:27 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНОГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ, НЕСПЕЦИФИЦИРОВАННОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Для многих солидных опухолей характерны потеря или снижение экспрессии HLA-антигенов на поверхности опухолевых клеток в результате делеции части или целого гена главного комплекса гистосовместимости (HLA) с одной из хромосом. При лимфо-пролиферативных заболеваниях изменение экспрессии HLA-антигенов встречается реже.

Цель работы: Представлен клинический случай появления нон-сенс-мутации в гене HLA-A*02:01:01G у больного периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной.

Материалы и методы: В клинике ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ наблюдали мужчину 46 лет с установленным диагнозом периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная, IV стадии, протекающая с вовлечением всех групп периферических и висцеральных лимфатических узлов, селезенки, костного мозга и лейкоцитацией. После 2 индукционных курсов химиотерапии у больного был отмечен частичный противоопухолевый ответ, размеры лимфатических узлов сократились, но сохранялась персистенция опухолевого клона в периферической крови и костном мозге, в связи с чем в схему терапии 1-й линии было решено включить трансплантацию аллогенных гемопоэтических клеток. HLA-типирование для поиска неродственного донора осуществляли наборами Protrans S4 (Protrans, Германия) согласно инструкции производителя. Капиллярный электрофорез проводили на генетическом анализаторе Нанофор-05 (Синтол, Россия). Полученные

хроматограммы анализировали с помощью программного обеспечения Sequence Pilot (JSI, Германия).

Результаты и обсуждение: В результате типирования генов HLA из ДНК, полученной из клеток крови пациента, методом гаплотип-специфического секвенирования в хроматограмме аллеля HLA-A*02 в 3-м экзоне была обнаружена гетерогенная позиция C/T в кодоне 180, хроматограмма второго аллеля – HLA-A*03 была полностью гомогенной. Таким образом, полученные данные означали наличие у пациента 3 аллелей в локусе HLA-A: A*02:01:01G; A*02:227N; A*03:01:01G. При повторном секвенировании ДНК из другого образца крови были получены две гомогенные хроматограммы аллелей A*02:01:01G; A*03:01:01G. Для разрешения данной ситуации был проведен дополнительный анализ генов HLA-A в ДНК, полученной из биоптата лимфатического узла пациента. В данном материале был получен однозначный ответ A*02:227N; A*03:01:01G.

Заключение: В представленном случае был выявлен третий дополнительный аллель HLA-A, вероятно, в результате мутации в опухолевых клетках. Нуклеотидная замена C>T в указанной позиции приводит к образованию стоп-кодона и потере экспрессии гена HLA-A*02:01:01G в опухолевых клетках. Для установления происхождения третьего аллеля в гене HLA-A* потребовалось дополнительное исследование биоптата лимфатического узла. В связи с возможным влиянием опухолевого клона на результаты HLA-типирования, исследование рекомендуется проводить в материале, свободном от опухолевых клеток.

Бондаренко С.Н., Успенская О.С., Карягина Е.В., Архипова Н.В., Желнова Е.И., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Самородова И.А., Смирнова А.Г., Быкова Т.А., Аюбова Б.И., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Гиндина Т.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В.

СОЧЕТАНИЕ ГЕМТУЗУМАБ ОЗОГАМИЦИНА И ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; Ленинградская областная клиническая больница; Городская больница № 15 г. Санкт-Петербурга; Городская клиническая больница № 52 г. Москвы

Краткое вступление: При развитии рецидива острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) полную ремиссию (ПР) удается достичь в 25–50% случаев. Пятилетняя общая выживаемость составляет 11%. Прогноз для пациентов с химиорезистентным (ХР) ОМЛ остается неутешительным. Перспективы улучшить результаты терапии ОМЛ находятся в области таргетной терапии. Гемтузумаб озогамицин* (ГО) представляет собой конъюгированное моноклональное анти-CD33-антитело, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом – калихеамицином. Поскольку CD33 экспрессируется на бластах почти у всех больных ОМЛ, использование ГО в сочетании с химиотерапией (ХТ) дает шанс на получение ПР и проведении трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТГСК). * ГО предоставлялся в рамках программы расширенного доступа по жизненным показаниям

Цель работы: Оценить эффективность и токсичность ГО в сочетании с ХТ у больных ХР ОМЛ.

Материалы и методы: В исследование включены 25 больных ХР ОМЛ. Медиана возраста составила 36(18–68) лет. Согласно молекулярно-цитогенетической классификации (МЦК): низкий риск (НР) – 2, средний (СР) – 14, высокий (ВР) – 9 пациентов. Первично ХР (ПХР) были 13 пациентов, вторично ХР (ВХР) – 12. Изолированное поражение костного мозга было у 16 больных, комбинированное у 8 (ЦНС – 2, экстрамедуллярное поражение 7; 1 больной имел сочетанное поражение). Медиана уровня экспрессии CD33 составила 72(9–95)%. ГО получили после алло-ТГСК 4(16%) больных. ГО вводили в дозе 3 мг/м² (максимально 5 мг) в сочетании с высокодозной ХТ (ВДХТ) (FLAG ± Ida, HDAC, HAM) или низкодозной ХТ (НДХТ) (MEtA, LDARA-C) – 12 и 13 больных соответственно. ГО вводили однократно (1ГО) у 13, двукратно

(2ГО) у 4, трехкратно (3ГО) у 8 пациентов соответственно. Алло-ТГСК (неродственный – 3, гапло – 3, ауто – 1) проведена после терапии ГО 7(28%) пациентам, из них у 2 – повторная алло-ТГСК со сменой донора. Медиана сроков проведения ТГСК после терапии ГО 62(17–138) дней.

Результаты и обсуждение: ПР достигнута у 3(12%), ПР без восстановления показателей периферической крови (нПР) у 6(24%) пациентов, соответственно, общий положительный ответ (ОПО) получен у 9(36%) больных. Медиана продолжительности ПР 56(6–341) дней. В зависимости от МЦК ОПО достигнут у 2 больных в НР, у 4(29%) в СР, у 3(33%) пациентов в ВР. ОПО был у 3(23%) пациентов с ПХР, и у 6(50%) с ВХР. При сочетании НДХТ+ГО ОПО получен у 3(23%) пациентов, при ВДХТ+ГО – у 6(50%). В зависимости от кратности введения ГО ОПО констатирован при 1ГО – у 4(31%), 2ГО – 0, 3ГО – 5(62%) пациентов. Однолетняя общая (1ОВ) и безрецидивная (1БРВ) выживаемость составила 26%(95%ДИ 6–46%) и 25%(95%ДИ 6–44%) соответственно. В зависимости от проведения или не проведения ТГСК после терапии ГО 1ОБ и 1БРВ составила 21%(95%ДИ 4–38) против 8%(95%ДИ 1–15); $p = 0,02$ и 19%(95%ДИ 3–25) против 6%(95%ДИ 1–11); $p = 0,01$ соответственно. Из ответивших на терапию ГО умерли 3 больных от прогрессии ОМЛ, 1 больной от инфекции, 1 больной от геморрагического синдрома. Печеночная токсичность (трансферазemia) 1–2-й степени у 3 больных и 3-й степени – у 2; сепсис у 9 больных. Синусоидальный обструктивный синдром не отмечался ни у одного больного.

Заключение: Это исследование продемонстрировало значимую эффективность и приемлемый профиль токсичности при комбинации ГО и ХТ. Сочетанное применение ГО и ХТ может рассматриваться для больных ХР ОМЛ, как этап подготовки к алло-ТГСК.

Боранбаева Р.З., Базарбаева А.А.

ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРНЫХ ФОРМ ГЕМОФИЛИИ ИНДУКЦИЕЙ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Научный центр педиатрии и детской хирургии, г. Алматы, Республика Казахстан

Краткое вступление: Ингибиторы появляются примерно у 30% детей с тяжелой гемофилией А, регулярно применяющихся концентрации антигемофильного глобулина. Лечение кровотечений у таких пациентов часто становится дорогим, сложным, а в ряде случаев совершенно неэффективным. Малочисленность пациентов с ингибиторами (0,9–33%) и недостаточно своевременная диагностика ингибиторов приводят к частым ошибкам в лечении этой группы больных.

Цель работы: Оценка эффективности индукции иммунной толерантности у больных ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы: В Республике Казахстан из 356 детей с диагнозом гемофилия, доля ингибиторных форм составила 29(8%). В нашем исследовании с 2012 по 2016 г. г. 6 детей с ингибиторной формой гемофилии А получили лечение по протоколу ИИТ. Для проведения протокола ИИТ использовали концентраты FVIII и фактора Вилебранда (vWF): 150–300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения, длительность от нескольких месяцев до 3 лет. Полный успех: титр ингибитора < 0,6 ВЕ на протяжении более чем 2 мес; нормализация теста восстановления (1,5 и более) на протяжении более, чем 2 мес; нормализация периода полувыведения (более 7 ч). Частичный успех: присутствует 2 из 3 критериев; частичный ответ: присутствует 1 из 3 критериев; отсутствие ответа: нет ни одного из критериев на протяжении 12 мес и более.

Результаты и обсуждение: Приведены результаты лечения ингибиторных форм гемофилии у детей, которые получили лечение по протоколу ИИТ на базе НЦПДХ с 2012 по 2016 г.г. Полный успех при проведении протокола ИИТ был получен у 3 (50%) больных, отмечена полная элиминация ингибитора, нормализация теста восстановления (более 60%) и период полувыведения составил более 6 ч.

У 2 (33%) детей отмечался частичный успех в связи с отсутствием нормализации периода полувыведения и они продолжают терапию по протоколу ИИТ с постепенным снижением дозы препарата. Отсутствие ответа отмечалось у 1 больного ингибиторной формой гемофилии, у которого была выявлена нонсенс-мутация и в дальнейшем он был переведен на альтернативную терапию. Динамика титра ингибиторов в крови у пациентов получавших лечение по протоколу ИИТ демонстрирует, что почти у всех больных на различных сроках отмечалась элиминация ингибиторов, кроме больного, у которого была обнаружена нонсенс-мутация. У 3 (50%) из 6 больных бустер-эффект развивался через 10–13 дней от начала лечения, у 3 (50%) через 30–40 дней от начала терапии. В среднем бустер-эффект отмечался на 24-й день от начала терапии. Уровень ингибитора минимальный повышался до 2,5 Ве, максимально до 710 Ве, средний уровень ингибитора в крови составил 208 Ве. В течение терапии высокими дозами FVIII отмечалось несколько пиков повышения титров ингибиторов, с последующим значительным снижением титра в крови.

Заключение: В нашем исследовании применение протокола индукции иммунной толерантности с целью снижения или элиминации ингибитора к FVIII было эффективным у 83% больных ингибиторной формой гемофилии. В процессе лечения по протоколу индукции иммунной толерантности отпадает необходимость в более дорогих «шунтирующих» препаратах. Значительно улучшается качество жизни пациентов, снижается риск инвалидизации и тяжелых осложнений. Таким образом, можно не только значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с элиминированным ингибитором, но и добиться значительной экономии средств. До настоящего времени альтернативных методов элиминации ингибитора не разработано.

Боранбаева Р.З., Базарбаева А.А., Плеханова Т.А.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Научный центр педиатрии и детской хирургии, г. Алматы, Республика Казахстан

Краткое вступление: За последние годы в Республике Казахстан (РК) была проведена большая работа, направленная на улучшение диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с болезнью Гоше (БГ). С 2009 г. больных стали обеспечивать лекарственными средствами для лечения из средств республиканского бюджета. В 2010 г. стала налаживаться ферментная и генетическая диагностика БГ по образцам сухой крови

Цель работы: Определить клинико-генетические особенности БГ у детей в Республике Казахстан.

Материалы и методы: В исследование включены 18 пациентов с БГ в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес, зарегистрированных с 1999 по 2017 гг. Диагноз БГ установлен на основании клинических данных и снижения уровня активности β -глюкоцереброзидазы в образцах сухой крови. Генетический анализ проведен у 11 (61%) из 18 детей. Были исследованы все кодирующие экзоны гена GBA, а также прилегающие интронные области.

Результаты и обсуждение: В последние годы отмечается рост диагностированных случаев болезни Гоше в Казахстане. 13 (72%) из 18 больных были выявлены за последние 7 лет, после того как появилась возможность проведения ферментного анализа. Распределение пациентов с БГ по половому признаку составило 1:1. Минимальный возраст на момент установления диагноза составил 4 мес, максимальный – 9 лет 7 мес, медиана возраста 2 года 3 мес. По данным нашего исследования в Республике Казахстан показатель частоты встречаемости БГ составляет 1: 340 000 живорожденных. В соответствии с клинической классификацией БГ большинству пациентов 12(67%) был диагностирован тип I, у 2(11%) – II тип, у 4 (22%) – III тип. У 11 из 18 детей был проведен генетический анализ на выявление мутаций гена GBA. В результате исследования было выявлено 21 мутация гена GBA. У одного пациен-

та не удалось идентифицировать вторую мутацию, значение генотипа определено как L444P/не обнаружено. Но на основании наличия у данного пациента клинических проявлений, полностью совместимых с не-нейронопатическим типом БГ (гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, костные боли) и сниженный показатель фермента глюкоцереброзидазы, ребенок продолжил получать ферментозаместительную терапию, на фоне которой наблюдается положительный эффект. Наше исследование выявило, что в казахстанской популяции, наиболее распространенными оказались мутации L444P и F213I, при этом мутация L444P присутствовала у 8 пациентов в гетерозиготном и у одного в гомозиготном состоянии из 11 обследованных детей. Мутация L444P составила 47% (10 мутантных аллелей), 19% - F213I (4 мутантных аллеля). Третьей по частоте встречаемости в Республике Казахстан, по данным нашего исследования, является мутация RecNcil – 9% (2 мутантных аллеля). По данным литературы, данная рекомбинантная мутация является одной из наиболее неблагоприятных, часто встречается при II типе. Также при генетическом анализе среди пациентов были выявлены мутации G46E (5%), N370S (5%), N188S (5%), E272D(5%), D315H (5%), по одной аллели на каждую мутацию.

Заключение: Распределение пациентов по клиническим типам выявил большую (67%) встречаемость типа I. Выявлены три наиболее часто встречающиеся мутации в казахстанской популяции: L444P, F213I и RecNcil. Данные мутации более характерны для азиатских стран и имеют неблагоприятный прогноз в развитии патологии нервной системы. Установлена частота встречаемости БГ у детей в Казахстане (1: 340 000 живорожденных). Более низкая частота встречаемости БГ среди казахстанской популяции вероятнее всего связана не с этническими особенностями, а с низкой настороженностью врачей и отсутствием долгое время технической возможности диагностики БГ в Республике Казахстан.

Булиева Н.Б., Морозов С.В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНГИОСАРКОМЫ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

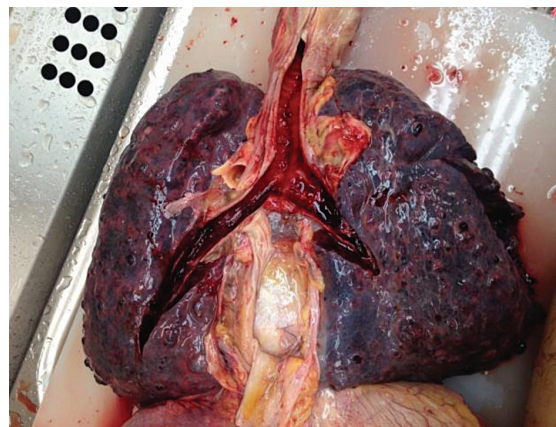
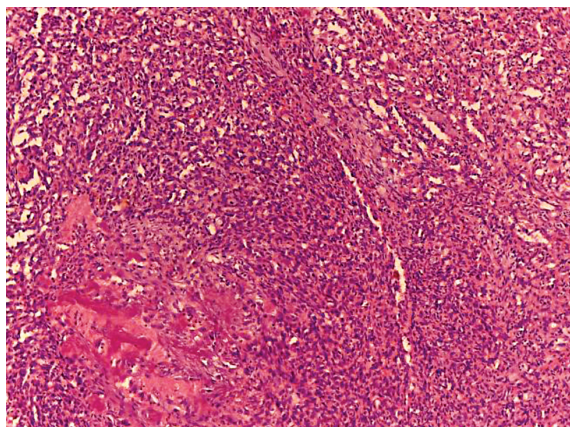
ГБУЗ КО «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград

Краткое вступление: Первичные опухоли сердца встречаются редко, в 0,001–0,03% от случаев аутопсий, из них 25% – злокачественные. Большинство случаев диагностируют случайно или на запоздалых стадиях. К клиническим проявлениям опухолей сердца относятся симптомы, связанные с поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также проявления паранеопластического синдрома.

Цель работы: Представить клинический случай развития ангиосаркомы правого предсердия у мужчины 38 лет, у которого основным проявлением заболевания было кровохарканье.

Материалы и методы: Мужчина 38 лет поступил в отделение бронхопульмонологии ОКБ КО 28.10.2016 с жалобами на слабость, одышку и отхаркивание сгустков темной крови до 20 мл в сутки. Анамнез заболевания. Травма грудной клетки в июне 2016 г. – упал на поверхность воды с высоты собственного роста, после чего возникли боли в грудной клетке и одышка, был госпитализирован. При обследовании – дефект правого предсердия 1,5 см, гемперикард. Проведено ушивание дефекта. R-грамма грудной клетки от 27.06.2016 – легкие без особенностей. Первый эпизод кровохарканья возник в августе 2016 г. Кроме того, в августе возникло персистирующее трепетание предсердий, по поводу чего был госпитализирован. МСКТ грудной клетки (от 03 августа) – множественные полиморфные очаговые изменения обоих легких. R-графия грудной клетки (20 августа) – без очаговых и инфильтративных теней. Проведена РЧА трепетания правого предсердия. Чрезпищеводное ЭхоКГ без особенностей. Выписан в удовлетворительном состоянии. В период с августа по октябрь повторялись эпизоды кровохарканья. 28 октября был экстренно госпитализирован в пульмонологическое отделение ОКБ по поводу рецидивирующего кровохарканья на фоне геморрагического бронхита. Анамнез жизни и осмотр без особенностей. Коагулограмма: фибриноген 1,6 г/л, АЧТВ 22 с, протромбин 74%, МНО 1,24, D-димеры 8,98 мг/л. Анализ мокроты

довании – дефект правого предсердия 1,5 см, гемперикард. Проведено ушивание дефекта. R-грамма грудной клетки от 27.06.2016 – легкие без особенностей. Первый эпизод кровохарканья возник в августе 2016 г. Кроме того, в августе возникло персистирующее трепетание предсердий, по поводу чего был госпитализирован. МСКТ грудной клетки (от 03 августа) – множественные полиморфные очаговые изменения обоих легких. R-графия грудной клетки (20 августа) – без очаговых и инфильтративных теней. Проведена РЧА трепетания правого предсердия. Чрезпищеводное ЭхоКГ без особенностей. Выписан в удовлетворительном состоянии. В период с августа по октябрь повторялись эпизоды кровохарканья. 28 октября был экстренно госпитализирован в пульмонологическое отделение ОКБ по поводу рецидивирующего кровохарканья на фоне геморрагического бронхита. Анамнез жизни и осмотр без особенностей. Коагулограмма: фибриноген 1,6 г/л, АЧТВ 22 с, протромбин 74%, МНО 1,24, D-димеры 8,98 мг/л. Анализ мокроты



– кровянистый характер. Эр в большом количестве. ФБС – небольшое количество секрета с прожилками крови, состоявшееся кровотечение, источник определить не удалось. Проводили гемостатическую и заместительную терапию, кровохарканье уменьшилось до 0,5 мл/сут. Исключены туберкулез, ТЭЛА, васкулиты. В связи с развившейся гипокоагуляционной фазой ДВС-синдрома, проведение биопсии легкого отложено. Заочно консультирован НИИ пульмонологии и СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова – картина типична для метастатического поражения легких с отрицательной динамикой; процесс в легких и лимфоаденопатия не связаны с коагулопатией. На фоне гемостатической терапии кровохарканье уменьшилось до 0,5–2 мл/сут, фибриноген 1,01 г/л. При контрольных МСКТ отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров прежних очагов и появления новых очагов в легких.

Результаты и обсуждение: 14.11.2016 проведена видеоторакокопия с биопсией – множественные багрово-синюшные образования диаметром 0,5–2 см. Патогистологическое исследование – метастазы ангиосаркомы. 04.01.2017 возникло кровохарканье, геморрагический шок, большой умер. При вскрытии: злокачественная опухоль правого предсердия с гематогенными метастазами в легкие, правосторонний гемоторакс (1750 мл).

Заключение: Больной страдал ангиосаркомой правого предсердия. Прогрессирование опухоли привело к гемоперикарду и оперативному вмешательству с ушиванием кровотечения из опухоли правого предсердия, ошибочно расцененной как травматический разрыв. Прорастание опухоли в просвет правых отделов сердца привело к массивному постоянному двустороннему гематогенному обсеменению паренхимы легких, длительному кровохарканью и летальному исходу.

Булиева Н.Б., Шатилова А.А., Шульгин Е.И., Гисматуллина Е.Р.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград

Краткое вступление: По данным Московского НИОИ им. П.А. Герцена прирост заболеваемости у женщин за 10 лет составил 29%, у мужчин 21,5%. Смертность в обеих возрастных группах уменьшилась на 8%. Этот показатель является оптимистичным, но недостаточно высоким. Данные обстоятельства подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований в области генетических дефектов для уточнения этиологии заболевания, а также исследований, направленных на пересмотр и оценку используемых схем лечения. В Калининградской области впервые был проведен анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфоидной ткани на основании данных Сancer-регистра с учетом морфологических исследований и оценена эффективность лечения больных множественной миеломой (ММ).

Цель работы: Оценить эффективность современных методов лечения ММ и их влияние на качество жизни больных.

Материалы и методы: Наше исследование проводилось на базе гематологического отделения и архива ЦГКБ г. Калининград. Использовали данные Сancer-регистра, 1857 историй болезни отделения гематологии, взятых из архива ЦГКБ, провели статистический анализ, по историям болезни – ретроспективный анализ и на основании оценки эффективности лечения больных – проспективный анализ.

Результаты и обсуждение: В структуре осложнений миеломной болезни на 1-е место выходит вторичный иммунодефицит, на 2-м месте – патологические переломы, 3-е место – миеломная нефропатия. В половине случаев наблюдается развитие ХБП II стадии, в 30% случаев – III стадии, что отрицательно сказывается на течении болезни, затрудняет ПХТ и ухудшает качество жизни больных. Анемии и очаги деструкции встречаются одинаково часто. У большинства пациентов развивается

анемия тяжелой степени. Было выявлено, что схема ПХТ VD (велкейд с дексаметазоном) выбирается в 46% случаев, в 18% – схема с добавлением циклофосфана, в 9% – монотерапия бортезомибом, в 7% – с добавлением доксорубина (противоопухолевый антибиотик). В 10% анализируемых нами больных они воздержались от ПХТ. Ведущее осложнение – медикаментозная полинейропатия у 20 (66,6%) больных, у остальных пациентов выявлены интоксикация и вегетативная дисфункция, у всех анализируемых больных этой группы заболевание не переходило в фазу «плато» и неуклонно прогрессировало. 14 из анализируемых больных перешли на новый курс ПХТ с ревлимидом и дексаметазоном. У 5 (36%) из 14 больных наблюдается полное отсутствие парапротеинемии спустя 2 мес лечения; у 3 больных уровень парапротеинемии снизился до 0 после 4 мес терапии; у 4 больных наблюдается снижение парапротеинемии, у 2 – незначительное повышение. Построив кривую дожития, было выявлено, что выживание больных, получавших велкейд-содержащие схемы за 2 года сократилось на 10%, тогда как выживаемость больных, получавших ревлимид осталась неизменной в течение 2 лет.

Заключение: По данным Сancer-регистра Калининградской области и архива ЦГКБ ММ занимает 4-е место в структуре лимфопролиферативных заболеваний, являясь 2-й по частоте причиной госпитализаций. По результатам исследования ММ чаще болеют мужчины; средний возраст 60–75 лет; ведущим осложнением ММ является вторичный иммунодефицит. Препаратом 1-й линии ПХТ в 91% случаев является велкейд, в 30% случаев развиваются осложнения. Переход на альтернативный протокол с ревлимидом ведет к снижению парапротеина. С учетом проведенного статистического анализа ревлимид-содержащие протоколы ведут к беспрогрессивной выживаемости в течение 36 мес.

Буркитбаев Ж.К., Абдрахманова С.А., Садвакасова Д., Жибурт Е.Б.

ГРУППЫ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

НПЦ трансфузиологии Минздрава Республики Казахстан, Астана;
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Введение. О распределении основных фенотипов групп крови у многонационального населения Казахстана известно крайне мало. Антиген Келл обнаружен в Казахстане в у 108 (18,9%) и у 26 (28,6%) человек. В базе данных PubMed группы крови казахов упомянуты дважды. Описано распределение групп крови ABO, Rh и MN у 6450 представителей 6 национальностей, проживающих в Караганде. Генетический полиморфизм системы группы крови ABO исследовали у жителей северного Китая: 37 казахов, 43 ханей и 59 уйгуров. Показано, что казахи и уйгуры по аллельной встречаемости занимают промежуточное положение между монголоидами и кавказоидами.

Цель исследования. Оценить распространенность фенотипов групп крови ABO и RhD у доноров города Астаны.

Материалы и методы. Изучили результаты иммуногематологического обследования доноров крови в г. Астане в 2011–2015 гг. 213 811 образцов крови исследованы на автоматизированных иммуногематологических анализаторах AUTO/VUE Innova (Орто, США) и IH-1000 (Био-Рад, Швейцария).

Результаты. Впервые определены фенотипы ABO и RhD доноров крови в г. Астане.

Установлено, что в 2011–2015 гг. произошли изменения распространенности фенотипов системы ABO. Сократилась распространенность фенотипов: А – на 2,6% (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99; $\chi^2 = 6,46$); $p <$

0,01); В – на 3,7% (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,92–0,98; $\chi^2 = 10,91$; $p < 0,01$); О – на 0,6% (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,94–1,0; $\chi^2 = 3,87$; $p < 0,05$).

Распространенность фенотипа АВ увеличилась на 22,7% (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,52–1,66; $\chi^2 = 398,36$; $p < 0,01$); фенотипа RhD+ увеличилась на 1,5% (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,16–1,28; $\chi^2 = 58,81$; $p < 0,01$); фенотипа RhD- сократилась на 6,1% (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,78–0,87; $\chi^2 = 58,81$; $p < 0,01$). В сравнении с другими регионами у доноров крови Астаны обнаружена максимальная встречаемость антигена В – 37%, в Уфе 26,2% [Султанбаев У.С. и др., 2015], в Казани 23,9% [Белопухов В.М., 2015], по России в целом 20,5% [Донсков С.И., Морозов В.А., 2011]. В мононациональном исследовании еще более высокая частота антигена В зарегистрирована у якутов – 37,5%.

Встречаемость фенотипа RhD у доноров крови Астаны существенно ниже, чем в соседних регионах России и России в целом.

Заключение. Получены новые данные о частоте и особенностях распределения фенотипов эритроцитов системы ABO и RhD у доноров крови Астаны. Установлено, что в 2011–2015 гг. среди обследованных доноров крови увеличилась распространенности фенотипов АВ и RhD, сократилась распространенности фенотипов О, А и В. Распределение групп крови системы ABO и RhD среди доноров крови Астаны отличается от частоты групп крови в Центральной России.

Васильев С.А., Мазуров А.В., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соколова М.А., Двирнык В.Н.,
Пантелеев М. А. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С.

СИНДРОМ «СЕРЫХ» ТРОМБОЦИТОВ В СОЧЕТАНИИ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва;

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Краткое вступление: Синдром «серых» тромбоцитов – это редкое заболевание, главным отличительным признаком которого является дефицит альфа-гранул и их содержимого. Синдром получил свое название в связи с тем, что из-за сниженного содержания альфа-гранул тромбоциты имеют характерную серую окраску при использовании стандартных красителей.

Цель работы: Представить редкий случай сочетания синдрома «серых» тромбоцитов с антифосфолипидным синдромом (АФС).

Материалы и методы: в исследовании использовались: клинический анализ периферической крови с подсчетом параметров, включая тромбоциты посредством анализатора крови и подсчета числа тромбоцитов по Фонию; морфометрия тромбоцитов в мазке крови при световой микроскопии; коагуляционный гемостаз; агрегация тромбоцитов (агрегометр Биола, Россия) с коллагеном, АДФ, ристомидином, адреналином, арахидоновой кислотой; оценка функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитометрии (гликопротеин Ib (CD42b), интегрин α IIb β 3 (по антигену CD61), плотные гранулы (мепакрин), Р-селектин альфа-гранул (CD62p), анексин V; определение тромбоцитассоциированных антител и растворимого гликокальцина; определение волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину IgG и IgM, антител к β -гликопротеину 1 IgG, IgM, IgA.

Результаты и обсуждение: Пациентка Л., 48 лет, с детства страдала рецидивирующими носовыми кровотечениями и легкой синяковостью. В возрасте 10 лет впервые выявлена тромбоцитопения (80–100 тыс/мкл). В стерильном пунктате патологии не выявлено, число мегакариоцитов в пределах нормы. Эпизоды тромбоцитических нарушений отсутствовали. При осмотре данных за дисплазию соединительной ткани не выявлено, отмечалось сетчатое ливидо на коже конечностей, имели место единич-

ные мелкие синяки на коже нижних конечностей. При обследовании в гемограмме лейкоциты 4,5 тыс./мкл; гемоглобин 137 г/л; эритроциты 4,57 млн/мкл; тромбоциты 86 тыс/мкл; тромбоциты по Фонию 91 тыс/мкл; п/я + с/я 77%, лимф. 18%, мон. 4%; СОЭ 41мм/ч. Протромбиновый индекс 57%; МНО 1,45; фибриноген 3,3 г/л; АЧТВ 178,8 с (норма 26–37 с); тромбиновое время 15,3 с; антитромбин III 143%; волчаночный антикоагулянт 3,15 (резко положительный); тромбоцитассоциированные антитела 160%; растворимый гликокальцин 200%. Антитела к кардиолипину IgM 7,62 MPL ЕД/мл; антитела к кардиолипину IgG > 120 GPL ЕД/мл. Антитела к β 2-гликопротеину 1 IgG, IgA, IgM > 200 отн.ед./мл. Агрегация тромбоцитов: с коллагеном 49% (норма 50–70%), с АДФ 39% (норма 25–65%), с ристомидином 58% (норма 55–100%), с адреналином 11% (норма 50–85%), с арахидоновой кислотой 5% (норма 50–70%). Функциональная активность тромбоцитов оказалась в норме. Необходимо отметить, что Р-селектин (CD62p) имел нормальное значение. При световой морфометрии тромбоцитов определялось большое количество (более 75%) гигантских «серых» тромбоцитов (размером от 4,5 до 8 мкр) с практически полным отсутствием альфа-гранул. На основании полученных данных установлен диагноз наследственной тромбоцитопатии – синдром «серых» тромбоцитов в сочетании с антифосфолипидным синдромом. При этом функция тромбоцитов была снижена только в исследовании агрегации тромбоцитов с адреналином и арахидоновой кислотой. В доступной нам литературе подобного описания сочетания синдрома «серых» тромбоцитов и АФС не встречалось.

Заключение: Лечение пациентки с данной патологией представляет определенные трудности, так как с одной стороны синдром «серых» тромбоцитов ассоциируется с геморрагическими проявлениями, а с другой – наличие АФС предрасполагает к развитию тромбозов.

Васильева В.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Дубняк Д.С., Михальцова Е.Д.,
Попова Н.Н., Конова З.В., Домонова Э.А., Матосова С.В., Шипулина О.Ю., Савченко В.Г.; СІС 930

ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ЦИСТИТ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва;

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Краткое вступление: Геморрагический цистит (ГЦ) – одно из серьезных осложнений трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, как правило, ассоциировано с использованием ЦФ в составе режима кондиционирования (РК) и/или в программе профилактики оРТПХ, а так же с персистенцией полиомавирусной инфекции.

Цель работы: Изучение осложнений посттрансплантационного периода.

Материалы и методы: С ноября 2011 г. по октябрь 2017 г. в НКО ВХТ ТКМ ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ 324 больным гемобластомами была выполнена алло-ТГСК, из них у 50 (15,4%) отмечалось развитие ГЦ. У 36 больных был установлен диагноз ОЛ (ОМЛ – 21 больной, ОЛЛ – 15 больных), 5 больных МДС и МПЗ, 7 больных ЛПЗ, 1 больной АА, 1 больной ХМЛ. Медиана возраста больных составила 33 года (19–61 год). У 34 (68%) больных была ремиссия заболевания, у 16 (32%) – отсутствие ремиссии. Алло-ТГСК от родственного донора выполнена у 12 (24%) больных, от неродственного – у 38 (76%) больных; от НЛА-идентичного – у 28 (56%) больных, частично-совместимая/гаплоидентичного – у 22 (44%). В качестве РК у 21 (42%) больных применяли МАК, у 29 (58%) – РКСИ. ЦФ как в РК, так и/или после алло-ТГСК на +3Д,+4Д был использован у 42 (84%) больных. Острая РТПХ констатирована у 18 (36%) больных, из них 3–4-я степень у 44,4%.

Результаты и обсуждение: ГЦ развился в сроки от 1 до 139 сут после алло-ТГСК (медиана развития 37,5 сут). Медиана длительности от дня диагностики ГЦ до регрессии клинической симптоматики составила 19,5 сут (от 6 до 133 сут). При оценке степени тяжести цистита (в соответствии с критериями, предложенными Droller и др. (1982г.): 1-я степень констатирована у 11 (22%) больных, 2-я степень у 21 (42%), 2-я степень у 14 (28%), 4-я степень у 4 (8%) больных. ГЦ, ассоциированный с воздействием ХТ (развивается через 48–72 ч после последнего

дня применения ХТ препаратов) был диагностирован у 4 (8%) больных, у 46 (92%) больных отмечено позднее развитие ГЦ. Вирусная этиология была определена у 24 больных из группы поздних ГЦ, обращает на себя внимание частота детекции полиомавирусов. Наличие только бактерий было определено у 5 больных, а у 13 больных был установлен ГЦ смешанной этиологии. При ГЦ бактериальной или смешанной этиологии чаще выявлялись грамположительные бактерии (*Enterococcus* spp.). 4 больным не удалось установить этиологический фактор ГЦ, так как им не было проведено исследование на полиомавирусы, а в остальных исследованиях – возбудители не выявлены. Для определения значимых факторов, влияющих на развитие ГЦ, был использован многофакторный анализ (включены следующие показатели: ЦФ в высоких дозах, возраст больного, оРТПХ во время клинических проявлений ГЦ, тип донора, РК и алло-ТГСК вне ремиссии заболевания). Было выявлено значимое влияние на развитие ГЦ таких факторов как алло-ТГСК от неродственного частично-совместимого ($p = 0,008$), неродственного НЛА-совместимого донора ($p = 0,024$), отсутствие ремиссии заболевания ($p = 0,011$) и использование ЦФ как в РК, так и в рамках профилактики оРТПХ ($p < 0,0001$). Назначение противомикробных и противовирусных препаратов потребовалось 44 (88%) из 50 пациентов. ГЦ был успешно излечен у 43 больных, 7 больных умерли без клинического разрешения ГЦ (4 больных на фоне резистентного течения оРТПХ, 2 больных из-за прогрессии основного заболевания, 1 больной на фоне первичного неприживления трансплантата). На момент анализа (декабрь 2017г.) живы 34 больных.

Заключение: ГЦ частое и серьезное осложнение, которое требует тщательной диагностики, прецизионной и длительной терапии в зависимости от выявленного инфекционного агента, массивной сопроводительной терапии и снижает качество жизни больных.

Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк,

Краткое вступление: Кардиальные осложнения, обусловленные терапией антрациклинами нередко становятся причиной смерти пациентов, достигших ремиссии по основному заболеванию.

Цель работы: изучить взаимосвязь вариабельности сердечного ритма (BCP), состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов, получающих терапию антрациклинными антибиотиками.

Материалы и методы: Обследовано 46 больных, получающих антрациклины (доксорубин, идарубин, митоксантрон) в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Обследуемые были разделены на две группы в зависимости от возраста: 1-я группа – 25 больных в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $26,3 \pm 4,2$ года), 2-я группа – 21 больной в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст $58,4 \pm 5,1$ года). Различий по полу и кумулятивной дозе антрациклинов между группами не было. Наряду с общепринятыми методами изучали состояние ПОЛ – уровень малонового диальдегида (МДА) в крови и АОС, посредством изучения активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона, а также проводили суточное мониторирование ЭКГ с оценкой BCP. Рассчитывали стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), частоту последовательных интервалов RR, разницу между которыми превышала 50 мс (pNN50), общую мощность спектра (TP), мощность спектра на очень низких (VLF), низких (LF) и высоких частотах (HF); их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF. Больных обследовали дважды: до начала терапии и после достижения кумулятивной дозы антрациклиновых антибиотиков в 250 мг/м²). Контрольные группы составили 45 практически здоровых лиц по тому же принципу разделенных на две подгруппы – от 18 до 50 лет (средний возраст $27,4 \pm 4,1$ года) и от 51 до 75 лет (средний возраст $54,4 \pm 3,6$ года).

Результаты и обсуждение: У больных 1-й группы на фоне терапии антрациклинами отмечено снижение BCP в виде уменьшения SDNN ($49,4 \pm 4,8$ и $82,6 \pm 4,7$ мс), TP ($1485 \pm 756,5$ и $3968,2 \pm 903,4$ мс²), VLF ($1385 \pm 655,7$ и $2455 \pm 175,5$ мс²), LF ($560,4 \pm 185,3$ и $1205,5 \pm 115$) и HF ($405,2 \pm 125,9$ и $856,4 \pm 120,5$); $p < 0,05$. При расчете нормированных единиц – LFn достоверно увеличилась, а HFn снизилась в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Отмечено увеличение отношения LF/HF ($2,35 \pm 0,95$, контроль $1,55 \pm 0,44$) ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы в сравнении с группой контроля достоверных изменений BCP не выявлено ($p > 0,05$). При оценке состояния ПОЛ в обеих группах было обнаружено значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня МДА в крови ($12,8 \pm 1,3$ и $11,9 \pm 1,1$ мкмоль/г белка соответственно), при этом достоверных различий между сравниваемыми группами по данному показателю выявлено не было ($p > 0,05$). Также у пациентов молодого возраста отмечено увеличение активности каталазы и уровня восстановленного глутатиона ($6,4 \pm 2,2$ и $21,2 \pm 5,3$ мкат/л и $1,2 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно); $p < 0,05$. У пожилых больных различий показателей активности АОС после терапии антрациклинами не выявлено (активность каталазы $5,9 \pm 1,3$ и $6,4 \pm 1,1$ мкат/л; уровень восстановленного глутатиона $1,4 \pm 0,3$ и $1,6 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно); $p > 0,05$. У пациентов 1-й группы отмечена корреляция между уровнем МДА и показателем активности каталазы ($r = 0,85$; $p < 0,05$), LFn ($r = 0,83$; $p < 0,05$); уровнем восстановленного глутатиона и LF/HF ($r = -0,89$; $p < 0,05$).

Заключение: У молодых больных, получивших терапию антрациклинами, наблюдается нарастание концентрации продуктов ПОЛ и активация АОС, причем как ферментативного, так и неферментативного ее звеньев, которые коррелируют со степенью снижения BCP, активации симпатической и угнетения парасимпатической нервной системы.

Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Агеева Т.А., Максимов В.Н.

ПРИМЕР «ДВУХ-УДАРНОГО» МЕХАНИЗМА КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПРИ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск;

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Краткое вступление: Широкая вовлеченность аномалий TP53 в развитие разных типов опухолей обусловлена выполнением этим геном широкого спектра функций, предотвращающих и/или ингибирующих опухолевый рост. rs78378222 гена TP53 представляет собой однонуклеотидную замену, приводящую к изменению сигнала к полиаденилированию и нарушению процессинга 3'-конца м-РНК гена TP53. Известно, что данный маркер находится под действием отрицательного естественного отбора, а механизмом такого отбора являются злокачественные новообразования.

Цель работы: Выявить частоту rs78378222 гена TP53 в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы (В-ККЛ).

Материалы и методы: Геномная ДНК была выделена из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения 92 больных диффузной В-ККЛ методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина. В работу брались срезы ткани, содержащие не менее 80–90% опухолевых клеток. Генотипирование rs78378222 в гена TP53 проводили методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Для подтверждения наличия редкого аллеля С rs78378222 выполняли прямое секвенирование по Сенгеру.

Результаты и обсуждение: Частота выявления rs78378222 в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ составила 9 (9,8%) из 92 больных, из них у 5 больных обнаружен минорный аллель С в гомозиготном состоянии. Поскольку случаи обнаружения редкого гомозиготного генотипа С/С rs78378222 в нормальной ткани не описаны, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в гене TP53 в опухолевой ткани ДВККЛ, что может иметь следующий биологический смысл. В клетках, имеющих rs78378222, было подтверждено снижение уровня м-РНК в сравнении с клетками без данного маркера и наличием другого рядом расположенного rs114831472. В случае обнаружения редкого аллеля С rs78378222 уровень клеточного апоптоза был ниже, в сравнении с клетками с «диким» типом гена TP53. Также предполагается, что rs78378222 может нарушать связывание микроРНК-545 с 3'-нетранслируемой последовательностью гена. Таким образом, rs78378222 представляет собой уникальный аллельный вариант TP53 со снижением функции p53. Потеря нормального аллеля А способствует значительному приросту злокачественного потенциала клеток.

Заключение: Явление потери гетерозиготности в TP53 у носителей гетерозиготного генотипа А/С rs78378222 в опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ является примером классического «двух-ударного» механизма канцерогенеза.

Габеева Н.Г., Беляева А.В., Королева Д.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Савченко В.Г.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ АГРЕССИВНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С СОЧЕТАННОЙ ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНОВ *c-MYC* И *BCL-6* («DOUBLE-HIT»)-DHL) С ПОРАЖЕНИЕМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Эффективной терапии DHL в настоящее время нет. Высокодозная ПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток незначительно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости: медиана общей выживаемости варьирует от 5 месяцев до 2 лет [Yasuhiro Oki, 2014]. Необходим поиск новых подходов к терапии DHL, в частности с включением в курсы ПХТ таргетных препаратов. Известно, что гиперэкспрессия белка *c-MYC* способствует активации В-клеточного рецептора, что, возможно, делает рациональным использование ибрутиниба в терапии DHL [W. Wang, 2017]. В литературе встречаются единичные описания применения ибрутиниба у больных с рецидивом DHL [J. Armitage, 2014, E. Gupta, 2015, Н.Г. Габеева, 2017]. Публикаций о применении высокодозной ПХТ в комбинации с ибрутинибом в 1-й линии терапии нет.

Цель работы: Продемонстрировать клинический случай успешной терапии DHL с сочетанной реаранжировкой генов *c-MYC* и *BCL-6* по программе R-m-NHL-BFM-90 с ибрутинибом (iR-m-NHL-BFM-90).

Материалы и методы: Пациентка 63 лет, в ноябре 2016 г. появились и постепенно нарастали боли в правой молочной железе, локальная отечность и гиперемия. По данным ПЭТ/КТ в центральных отделах правой молочной железы определялось образование (SUVmax до 15,20) 44 × 55 × 48 мм, утолщение кожи правой молочной железы до 10 мм за счет инфильтрации и участок уплотненной ткани в ретромаммарном пространстве правой молочной железы 65 × 47 × 92 мм (SUVmax до 1,30), лимфаденопатия правой аксиллярной области (от 5 до 10 мм). В декабре 2016 г. была выполнена лампэктомия правой

молочной железы. При иммуноморфологическом исследовании биоптата образования выявлялась диффузная инфильтрация опухолевыми клетками среднего и крупного размера с морфологией центробластов, с признаками высокой митотической активности, экспрессирующими CD20, BCL-2, MUM1, BCL-6, *c-MYC* и негативными по CD10, Cyclin D1, CD3. Ki-67 > 90%. При FISH исследовании выявлены транслокации с вовлечением генов *c-Myc/8q24* и *BCL-6/3q27*. С января 2016 по апрель 2017 г. было проведено 4 блока ВАВА по протоколу R-mNHL-BFM-90. Больная получала ибрутиниб в дозе 560 мг ежедневно с 1-го по 12-й день каждого цикла. В связи с пароксизмальной формой СВТ и ранней ЖЭС (V класс по Лауну–Вольфу) получала терапию аллапинином с положительной динамикой. Однократно развился пароксизм фибрилляции предсердий, купирован кордароном. Максимальная продолжительность миелотоксического агранулоцитоза составила 5 дней. Тяжелых токсических, инфекционных осложнений не было. С консолидирующей целью была проведена лучевая терапия (СОД 32,4Гр) на область правой молочной железы.

Результаты и обсуждение: После окончания ПХТ был получен полный метаболический ответ. В настоящее время больная находится в ремиссии 8 мес.

Заключение: Программа iR-m-NHL-BFM-90 оказалась эффективной и приемлемо токсичной у пожилой больной с сопутствующей кардиальной патологией. Учитывая, что наш опыт оказался успешным мы планируем продолжить набор больных DHL, в том числе и с сочетанной перестройкой *c-MYC* и *BCL-2*.

Габеева Н.Г., Королева Д.А., Ковригина А.М., Звонков Е.Е.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ «СЕРОЙ» ЗОНЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Аберрантность иммуноморфологических признаков и отсутствие специфических генетических поломок не позволяет в ряде случаев различить первичную медиастинальную лимфому (ПМЛ) и лимфому Ходжкина (ЛХ), что классифицируется как лимфома серой зоны (ЛСЗ). Проведение анализа метилирования ДНК подтвердило существование ЛСЗ как отдельной нозологической единицы. Терапия ЛСЗ не определена. Результаты терапии по программе R-DA-EPOCH оказались хуже по сравнению с ПМЛ (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) 62% против 93% соответственно) [W. Wilson, 2014]. Курс BEACOPP esc. у больных ЛСЗ позволяет достичь до 90% полной ремиссий, однако 3-летняя БСВ составляет только 76% [C. Sarkozy, 2016]. Поэтому продолжается поиск наиболее эффективной терапии для лечения больных ЛСЗ.

Цель работы: Продемонстрировать клинический случай успешной терапии пациентки с ЛСЗ по программе R-mNHL-BFM-90/R-BEACOPP-14.

Материалы и методы: Пациентка 38 лет, в дебюте заболевания аксиллярная лимфаденопатия, В-симптомы, ЛДГ 700 ЕД/л. В переднем средостении образование размером до 10 × 8 см, признаки сдавления и прорастания в верхнюю полую вену, увеличение шейно-надключичных лимфатических узлов (л/у) 20–25 мм. Морфологическая картина (диффузная инфильтрация опухолевых клеток среднего и

крупного размера с большими ядрышками, участки фиброза) соответствовала ПМЛ. Однако иммунологически выявлялись черты, характерные как для ПМЛ – экспрессия В-клеточных маркеров CD20+, CD45+, CD79a+, транскрипционных факторов Oct.2+, BoV.1+, PAX5+ и отсутствие поверхностных иммуноглобулинов (IgM-), так и для ЛХ – интенсивная экспрессия CD30+, CD15+, негативная реакция к CD23. Ki67 > 80%. Таким образом, был установлен диагноз ЛСЗ. Была начата терапия по программе R-mNHL-BFM-90. После 2 курсов (блоки АА) полностью нивелировались симптомы опухолевой интоксикации, нормализовалась ЛДГ. Однако сокращения размеров образования удалось достичь не более чем на 50%. Дальнейшая терапия проводилась по программе R-BEACOPP-14. После завершения 4 курсов по данному ПЭТ в средостении и надключичных областях с обеих сторон сохранились единичные, метаболически неактивные (Deauville 1) л/у размером от 11 до 20 мм. Учитывая неблагоприятный прогноз была проведена ЛТ на область остаточного образования средостения и шейно-надключичной области (СД 30,6 Гр).

Результаты и обсуждение: В настоящее время у пациентки сохраняется ремиссия заболевания, срок наблюдения 10 мес.

Заключение: Учитывая успешный опыт терапии больной ЛСЗ по программе R-mNHL-BFM-90/R-BEACOPP-14 планируется продолжить набор больных.

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

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМой (ПМЛ) ПО ПРОТОКОЛУ R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Учитывая, что результаты терапии в рецидиве/прогрессии ПМЛ неудовлетворительны (63% пациентов погибают от прогрессии заболевания), терапия 1-й линии имеет решающее значение. Результаты терапии по различным схемам ПХТ (R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-m-NHL-BFM-90) противоречивы [K. Dunleavy, 2013; N. Shah, 2017; Я.К. Мангасарова, 2017; M. Pohlen, 2011; D., Niederwieser 2017]. Основываясь на собственном успешном опыте лечения агрессивных

В-клеточных лимфом по протоколу R-m-NHL-BFM-90, мы применили тактику интенсивной индукции ремиссии (блоки А, В) с последующей деэскалацией терапии 4 курсами R-EPOCH.

Цель работы: Оценить эффективность двухэтапного протокола R-m-NHL-BFM-90/R-EPOCH для лечения больных ПМЛ.

Материалы и методы: В исследование были включены 6 больных ПМЛ, средний возраст 34 года. У всех больных установлена II–III ста-

дии заболевания. У 70% больных присутствовали один и более факторов неблагоприятного прогноза (размер опухоли более 10 см, повышение ЛДГ, поражение молочных желез, плеврит, перикардит, прорастание в мягкие ткани грудной клетки и легкие). Протокол терапии включал фазу индукции ремиссии (2 блока А, В) и консолидацию (4 курса R-ЕРОСН).

Результаты и обсуждение: Лечение закончено у 5 из 6 больных, 1 больная продолжает терапию. После завершения фазы индукции у всех больных определялось уменьшение размера опухоли на 80–90%. Одной больной в ходе промежуточного стадирования было проведено ПЭТ исследование и констатирована ПР. После окончания химиотерапии ПР

были достигнуты у 4 (80%) из 5 больных. У 1 пациентки определялось ПЭТ позитивное ОО (Deauville 4) в связи с чем, ей была проведена ауто-ТГСК и достигнута ПР. В настоящее время все больные находятся в ремиссии при среднем сроке наблюдения 10 мес.

Заключение: Программа R-m-NHL-BFM-90/R-ЕРОСН позволяет получить у большинства больных быстрый ответ в виде сокращения размеров опухолевого образования на 90%. Выбранная нами тактика терапии позволяет использовать наиболее эффективные программы ПХТ для достижения максимального эффекта и снижения токсичности.

Габеева Н.Г., Королева Д.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Савченко В.Г.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ NON-GCB ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ПО ПРОТОКОЛУ R-MNHL-BFM-90 С ЛЕНАЛИДОМИДОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Негерминальный вариант диффузной В-ККЛ (non-GCB диффузной В-ККЛ) ассоциирован с неблагоприятным прогнозом на терапии по программе R-СНОР. Интенсификация терапии улучшает результаты, однако сопряжена с токсичностью. Необходим поиск новых подходов к терапии non-GCB диффузной В-ККЛ, с включением в курсы ПХТ таргетных препаратов. По данным G. Nowakowski (2015) комбинация R-СНОР с леналидомидом у больных non-GCB диффузной В-ККЛ позволила увеличить 2-летнюю бессобытийную и общую выживаемость (60 и 83%) по сравнению с R-СНОР (28 и 43%). Публикаций о применении программы R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом в литературе нет.

Цель работы: Продемонстрировать клинический случай успешной терапии больного генерализованной non-GCB диффузной В-ККЛ по программе R-m-NHL-BFM-90 с леналидомидом.

Материалы и методы: Больной 47 лет, дебют заболевания с сентября 2016 г. – генерализованная периферическая и висцеральная лимфаденопатия, массивная спленомегалия (240 × 96 мм) с очаговыми образованиями в паренхиме, гепатомегалия, поражение костного

мозга, В-симптомы, ЛДГ 1700 ЕД/л. В биоптате л/у – диффузный рост крупных полиморфных клеток, экспрессия CD20+, BCL-2+, BCL-6+, MuM1+, Ki-67 95%. В 65% ядер опухолевых клеток была выявлена делеция 17p13/TP53 и дополнительных сигналов от BCL-2/18q21. Диагностирована non-GCB диффузная В-ККЛ. Стадия по Ann-Arbor IV, N-IP1. Было проведено 6 курсов (блоки В, А, В, А, В, А) по протоколу R-mNHL-BFM-90. Получал леналидомид в дозе 20 мг ежедневно с 1-го по 10-й день каждого цикла. Периоды агранулоцитоза продолжительностью 3 дня, минимальный уровень лейкоцитов $0,7 \times 10^9/л$, тяжелых токсических и инфекционных осложнений не было. По окончании терапии констатирована полная ПЭТ негативная ремиссия. В качестве консолидации была выполнена ауто-ТГСК с кондиционированием в режиме СЕАМ.

Результаты и обсуждение: В настоящее время больной в ремиссии заболевания, сохраняющейся 9 мес.

Заключение: Программа R-m-NHL-BFM-90 с леналидомидом оказалась хорошо переносимой больным с non-GCB диффузной В-ККЛ, что дает основание продолжить набор больных.

Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Лукьянова И.А., Басхаева Г.А., Зарубина К.И., Савченко В.Г.

ОЦЕНКА НЕОБХОДИМОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С 18F-ФДГ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕМИССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С ОСТАТОЧНЫМ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ НА ПРОТОКОЛАХ ОЛЛ-2009 ИЛИ ОЛЛ-2016

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Позитронно-эмиссионная томография широко применяется у больных различными вариантами лимфом при первичной диагностике и при оценке эффекта терапии. В диагностике экстрамедуллярных поражений при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) ПЭТ не имеет широкого применения, и в литературе имеются лишь единичные клинические наблюдения. Исследования, направленные на оценку значения ПЭТ при экстрамедуллярных опухолевых образованиях при ОЛЛ, немногочисленные и имеют противоречивые результаты.

Цель работы: Оценить полученные результаты ПЭТ у больных ОЛЛ с экстрамедуллярными массивными опухолевыми образованиями (ЭМО), в ходе лечения по протоколам ОЛЛ-2009 или ОЛЛ-2016, перед началом поддерживающей терапии.

Материалы и методы: С апреля по декабрь 2017 г. 11 больных с различными вариантами ОЛЛ была выполнена ПЭТ с 18F-ФДГ. Все больные находились на лечении в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ и получили терапию по протоколу ОЛЛ-2009 или ОЛЛ-2016. ПЭТ выполнена первично при верификации диагноза 2 больным, которым установлен ВП вариант ОЛЛ: у одного больного Rh-негативный (мужчина 54 лет), у другого – Rh-позитивный (женщина 33 лет). По данным исследования у обоих больных выявлено диффузное повышение накопления РФП в костях скелета SUVmax 4–17 баллов, других очагов патологического метаболизма ФДГ не выявлено. У этих больных не было исходно гиперлейкоцитоза, нейтролейкемии и экстрамедуллярных поражений. ЛДГ сыворотки крови превышала нормальное значение (1032 и 1016 ЕД/л). 9 пациентам с ЭМО в средостении, органов малого таза или лимфатических узлов ПЭТ с 18F-ФДГ была выполнена после окончания этапа консолидации для подтверждения ремиссии заболевания при сохраняющемся резидуальном образовании. Характеристика пациентов на момент диагностики: медиана возраста

29 лет (19–59 лет), 3 (33%) мужчин и 6 (67%) женщин, вариант ОЛЛ/лимфобластной лимфомы –ВII у 1 (11%), ТII у 1 (11%), ТIII у 6 (67%), ТIV у 1 (11%), гиперлейкоцитоз у 1 (11%) больного, нейтролейкемия не выявлена ни у одного, вовлечение костного мозга у 3 (33%) больных, у 8 (89%) высокий уровень ЛДГ, медиана ЛДГ 772 ЕД/л (317–20062 ЕД/л). У всех пациентов при дебюте заболевания выявлено ЭМО: у 1 (11%) лимфаденопатия, у 1 (11%) новообразование в малом тазу, у 7 (78%) новообразование средостения. Медиана максимального размера ЭМО составила 112 мм (32–165 мм).

Результаты и обсуждение: У всех пациентов в результате терапии достигнута ремиссия заболевания, но сохранялось резидуальное образование. По данным ПЭТ после окончания консолидации у всех больных подтверждена ПЭТ-негативная ремиссия, метаболизма ФДГ образованиями не было. Медиана размера резидуального образования на момент выполнения ПЭТ составила 30 мм (17–100 мм). 4 (44%) пациентам выполнена лучевая терапия, независимо от полученного результата ПЭТ, в связи с большим (более 30 мм) размером остаточного образования. Медиана выполнения ПЭТ составила 7 мес (6–9 мес) от начала терапии. При медиане наблюдения 10 мес (7–18 мес) рецидив заболевания не зарегистрирован ни у одного пациента. Всем пациентам продолжена поддерживающая терапия по протоколу.

Заключение: При ОЛЛ до начала терапии ПЭТ позволяет определить метаболизм ФДГ в очагах специфического поражения. Показана высокая эффективность протоколов ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2016 у больных ОЛЛ/лимфобластными лимфомами с ЭМО. Наше исследование подтверждает необходимость выполнения ПЭТ больным ОЛЛ с ЭМО для контроля достижения полной ремиссии при наличии резидуального образования. Планируется продолжить исследование с увеличением когорты пациентов и сроков наблюдения.

Гавриш А.Ю., Бирюкова Л.С., Полеводова О.А., Денисова Е.Н., Галстян Г.М.

ТАКТИКА АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Применение заместительной терапии дефицитными факторами свертывания больных гемофилией позволило, с одной стороны, повысить качество и увеличить продолжительность их жизни, а с другой стороны, привело к тому, что у многих из них стали возникать болезни, до которых они раньше не доживали. К таким заболеваниям относятся болезни почек, в частности, папиллярный некроз, обструктивные поражения мочевых путей, канальцевые нарушения, стойкая гематурия, пиелонефрит, гломерулонефрит иммунного и неиммунного характера, артериальная гипертензия, которые могут приводить к развитию хронической болезни почек и почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии. Однако тактика антикоагулянтной терапии при проведении заместительной почечной терапии не разработана.

Цель работы: Анализ тактики проведения экстракорпоральной перфузии крови при длительном проведении гемодиализа у больного тяжелой формой гемофилии А.

Материалы и методы: Больной Б., 1981 г.р., тяжелая форма гемофилии А. Получал терапию рекомбинантным фактором VIII (rFVIII) по требованию в связи с рецидивирующими кровозлияниями в крупные суставы конечностей. В августе 2014 г. у больного выявлен нефротический синдром, артериальная гипертензия (160–170/100 мм рт.ст), биопсию почки не выполняли из-за геморрагического синдрома. Проводили симптоматическую терапию. В ноябре выявлены гиперкалиемия (6,8 ммоль/л), метаболический ацидоз, повышение креатинина до 700 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании почек выявлены признаки

нефросклероза. Начато лечение программным гемодиализом. Для начала лечения программным гемодиализом сформирована артериовенозная фистула между а. radialis и v. cephalica. Перед операцией введено 2000 МЕ rFVIII. Геморрагических осложнений не было, рана зажила первичным натяжением. Гемодиализ проводили через артериовенозную фистулу в течение 2 лет (около 300 пункций). Антикоагуляцию гепарином, требующуюся для предотвращения тромбирования экстракорпорального контура, не проводили. После окончания процедуры больному вводили 1000 МЕ rFVIII для профилактики кровотечения из мест пункции фистулы иглами калибром 15G (d = 1,8 мм), при этом активность FVIII в плазме повышалась до 30%. По данным тромбозаграфии, до гемодиализа выявлялась гипокоагуляция, после введения rFVIII – нормокоагуляция.

Результаты и обсуждение: Несмотря на то, что перед пункцией артериовенозной фистулы концентрация FVIII составляла 3%, ни в одном из случаев не наблюдалось развитие подкожной или межмышечной гематомы. Профилактическое введение концентрата rFVIII перед окончанием гемодиализа и поддержание активности FVIII около 30% в плазме крови, позволяло обеспечить безопасное удаление фистульных игл без геморрагических осложнений.

Заключение: У больных тяжелой формой гемофилии А возможно проведение заместительной почечной терапии без гепаринизации экстракорпорального контура, используя естественную гипокоагуляцию, а протекция rFVIII в конце гемодиализа позволяет обеспечить необходимый гемостаз.

Галстян Г.М., Полеводова О.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОГО ФИБРИНОГЕНА МЕТОДОМ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Интегральные методы исследования гемостаза у больных в критических состояниях позволяют оценить характер нарушений свертывания крови, выбрать метод лечения, мониторировать его эффективность (Saner F.H., 2014). Для их выполнения не требуется центрифугирования крови, они могут выполняться у постели больного. Тромбоэластография (ТЭГ) позволяет оценить уровень функционального фибриногена, стимулируя образование фибрина тромбином, ингибируя тромбоциты с помощью абциксимаба (С. Schlimp, 2013). Однако возможно стимулировать переход фибриногена в фибрин в гепаринизированной крови с помощью батроксобина, не вовлекая в образование фибринового сгустка тромбоциты.

Цель работы: Разработать метод определения уровня активного фибриногена с помощью ТЭГ на который не влияет количество тромбоцитов крови, проводимая гепаринотерапия.

Материалы и методы: Для исследования активного фибриногена в качестве реактива, индуцирующего образование фибрина, выбран батроксобин – фермент из яда гремучей змеи *Bothrops atrox*. Батроксобин – тромбиноподобная протеаза, вызывающая переход фибриногена в фибрин путем отщепления от фибриногена фибринопептида А. Батроксобин не подавляется антитромбином III и гепарином, поэтому может использоваться для оценки полимеризации мономеров фибрина в присутствии гепарина. Для исследования периферическую кровь собирали в пробирки S-Monovette с литий гепарином (концентрация гепарина 10–30 ЕД/мл крови) и в пробирки S-Monovette с 3,2% раствором цитрата натрия. Концентрацию фибриногена в плазме цитратной крови определяли по методу Клаусса на коагулометре Sysmex CA-620 с помощью реактивов компании Siemens (Германия). Уровень функционального фибриногена (FLEV) исследовали на TEG 5000 реактивом Functional Fibrinogen Reagent (Haemonetics). По окончании теста определяли мак-

симальную амплитуду (MAFF) и уровень функционального фибриногена (FLEV). ТЭГ цельной гепаринизированной крови выполняли на TEG 5000 (“Haemoscope Corporation”, США). Для этого в кювету вносили 340 мкл гепаринизированной крови и 10 мкл раствора батроксобина с активностью 5 МЕ/мл. Определяли максимальную амплитуду (МАБАТРОКС) на ТЭГ.

Результаты и обсуждение: Исследовано 30 образцов крови. Концентрация фибриногена по Клауссу варьировала от 0,5 до 8,7 г/л. Величина МАБАТРОКС на ТЭГ в пробе с батроксобинном и гепаринизированной кровью колебалась в пределах от 2,3 мм до 62,5 мм и коррелировала с концентрацией фибриногена ($r = 0,83; p < 0,001$). Расчетная концентрация активного фибриногена в пробе с батроксобинном колебалась от 0,8 до 7,8 г/л, т.е. значения были близки к концентрации фибриногена по Клауссу. При сравнении MAFF и МАБАТРОКС также была получена сильная корреляция $r = 0,88; p < 0,001$. Исследования показали что МАБАТРОКС коррелирует с концентрацией фибриногена, а также с MAFF, полученной с реактивами Haemonetics. Известно, что FLEV может быть переоценен (A. Agren, 2014), т.к. при этом методе не удается полностью ингибировать тромбоциты абциксимабом, завышение тем выше, чем больше тромбоцитов в крови. В отличие от классического теста на функциональный фибриноген, тест с батроксобинном выполняется с гепарином, который не позволяет активировать тромбоциты.

Заключение: Максимальная амплитуда на ТЭГ, выполненная с гепаринизированной кровью и добавлением батроксобина, отражает концентрацию активного фибриногена у больных с гипофибриногемией, при тромбоцитозе. Применение отечественных реактивов для определения активного фибриногена с помощью метода ТЭГ позволит широко его использовать в России.

Гармаева Т.Ц., Коновалова А.А., Зайцев Д.А., Стаценко Т.П., Менделеева Л.П.

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНЫХ (WEB OF SCIENCE/SCOPUS) И РОССИЙСКОЙ (РИНЦ) РЕФЕРАТИВНЫХ БАЗ НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Необходимость рационального планирования фундаментальных и прикладных исследований, выполняемых научными коллективами организации в рамках государственных заданий, инициативных тем НИР, субсидируемых грантов предполагает непрерывное мониторингирование количественных и качественных наукометрических показателей научных сотрудников, как объективных индикаторов их результативности по данным международных глобальных (WoS/Scopus) и российской баз научного цитирования (РИНЦ). Повышенный интерес органов управления к перманентной актуализированной библиометрической информации о каждом авторе публикаций, научных коллективах, организации стимулирует обеспечение полноценного учета, систематизации и постоянного пополнения публикационного контента для создания полного библиографического архива организации.

Цель работы: Оценка динамики результативности публикационной активности организации по наукометрическим показателям информационно-аналитических систем реферативных международных и российских баз научного цитирования.

Материалы и методы: Существующие электронные информационно-аналитические публикационные ресурсы (базы научного цитирования) – основа получения разного рода аналитических обобщений, выводов, поиска закономерностей и выдачи соответствующих рекомендаций, а также главный источник получения наукометрических данных для проведения оценочных исследований рейтинга научных организаций на государственном уровне. Работа сотрудников организации с базами данных Scopus и РИНЦ выполняется в соответствии с лицензионными договорами.

Результаты и обсуждение: Единый профиль организации в базе данных Scopus был сформирован в 2015 г.: количество публикаций увеличилось в 2,6 раза (с 856 до 2273), количество цитирований – всего

9568, индекс Хирша организации увеличился почти в 2 раза (с 28 до 50 единиц). Доступ организации в базу данных WoS был открыт Минобрнауки России в начале 2017 г. В течение 2–3 мес был также сформирован единый профиль организации с объединением более 300 вариантов названий. В настоящее время в базе WoS почти 3500 публикаций с суммарным количеством цитирований более 11000. Индекс Хирша организации также увеличился почти в 1,5 раза (с 36 до 48 единиц). Наиболее показательна динамика по данным базы РИНЦ (ИАС Science Index) за 5 лет (2012–2016 гг.): число публикаций увеличилось с 1765 до 2656 (10-е место рейтинга среди 52 научных учреждений, подведомственных Минздраву России); число цитирований – рост с 1793 до 3837 (12-е место); индекс Хирша организации увеличился почти в 3 раза и составляет 70 единиц (9-е место); абсолютно лидирующие позиции у организации по числу публикаций в зарубежных журналах – 563 (1-е место) и по средневзвешенному импакт-фактору журналов, опубликовавших статьи – 1,666 (1-е место). Персональные значения индекса Хирша 10 единиц и более достигнуты у 34 сотрудников. Представленные оценки полностью соответствуют выполненному запланированным показателям «дорожной карты» организации.

Заключение: На фоне столь быстрого развития и доступности информационных технологий и электронных ресурсов, активное внедрение рейтинговых систем оценки публикационной активности как показателя результативности и эффективности научной деятельности сотрудников, научных коллективов, организации в целом, диктует расширенное, с вовлечением специалистов-аналитиков информационного профиля, использование всех методов библиометрического анализа, интегрированного с информационно-аналитическими системами для повышения качества управления научными исследованиями.

Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Горюнова Е.Н., Вабищевич Р.И., Петров А.В., Кулемина О.В., Алексеева Ю.А., Иванов В.В., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Заммоева Д.Б., Миролюбова Ю.В., Богданов К.В., Писоцкая О.С., Никулина Т.С., Зарицкий А.Ю.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПИИ FLAG У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВНЫМ И РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

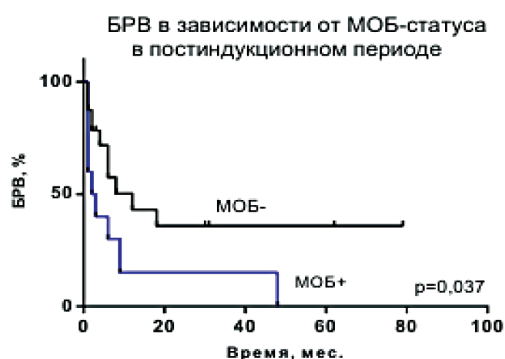
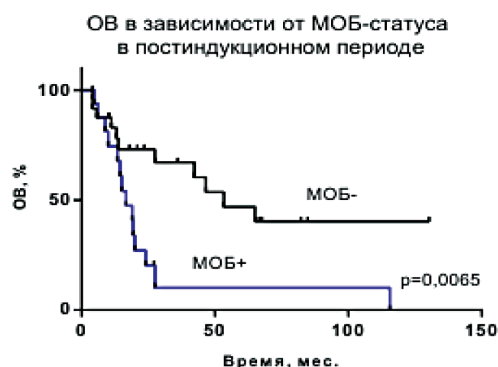
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Развитие рецидива и отсутствие ремиссии после курса индукционной терапии является неблагоприятным событием, ухудшающим прогноз заболевания больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Выбор химиотерапевтической тактики является на сегодняшний день актуальной проблемой.

Цель работы: Оценка эффективности терапии FLAG, выявление факторов, влияющих на достижение ремиссии, продолжительности общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ) у больных первично-рефрактерным ОМЛ и рецидивом ОМЛ.

Материалы и методы: В анализируемую группу включены 55 больных ОМЛ (29 мужчин и 26 женщин), проходивших лечение в ФГБУ

«НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2010–2017 гг. 27 (49,1%) больных первично-рефрактерным ОМЛ и 28 (50,9%) больных с рецидивом ОМЛ, из них 9 (32,1%) с ранним рецидивом (менее 6 мес), 19 (69,7%) – с поздним рецидивом (более 6 мес) в возрасте от 18 до 70 лет (медиана возраста 37 лет). 11 пациентов отнесены к благоприятной, 25 к промежуточной, 19 к неблагоприятной группам риска (классификация ELN2017). В качестве индукции ремиссий больные получали терапию FLAG. В качестве прогностических факторов оценивались данные цитогенетического, молекулярного исследований (мутация FLT3 ITD/TKD, NPM1 A/B/D, MLL, химерный ген RUNX-RUNX1T1, CBFB-MYH11, экспрессия WT1, BAALC), уровень бластов 14±3 дни от начала индукционного курса, наличие МОБ.



Результаты и обсуждение: Полная ремиссия (ПР) была достигнута у 44(80%) из 55 больных, у 8 (14,6%) из 55 ПР не достигнута. 55% больных достигли МОБ-негативности, 46% больных оставались МОБ-позитивными. Ранняя летальность у 3(5,4%) из 55 больных. Частота достижения ремиссии достоверно отличалась в группе больных первично-рефрактерным ОМЛ и рецидивом ОМЛ (63% против 85,7%; $p = 0,02$). Ремиссия достигалась с одинаковой частотой у больных с ранним и поздним рецидивом. При этом не отмечено статистически значимой разницы в достижении ПР в зависимости от группы риска (91%/81%/84%; $p > 0,05$). Сохранение уровня бластных клеток 10% и более на 14-й день индукции оказывало негативное влияние как на достижение ПР (33% против 67%; $p = 0,015$), так и на БРВ (медиана 4 мес и 8 мес соответственно; $p = 0,037$). Продолжительность БРВ зависела от уровня экспрессии гена WT1 ($\geq / < 250/10^4$ копий ABL) на 14-й день терапии (медиана 6 мес и медиана не достигнута; $p = 0,04$). При этом в группе пациентов с бластом менее 10% на 14-й день терапии выявлена достоверная разница в продолжительности БРВ в зависимости от уровня WT1 (медиана 6 мес и медиана не достигнута; $p = 0,032$). Таким образом, уровень WT1 более

чувствительный маркер продолжительности БРВ в отличие от уровня бластога. БРВ и ОВ были достоверно более продолжительны в группе пациентов, достигших МОБ-негативной ПР (медиана БРВ 2,5 мес против 12 мес; $p = 0,037$; медиана ОВ 16,7 мес против 53,41 мес; $p = 0,0065$).

Заключение: ПХТ FLAG показала себя как эффективный и безопасный режим терапии у больных рефрактерным и рецидивным ОМЛ, позволяющим достигать в большом проценте случаев ПР, независимо от группы риска, сроков развития рецидива. Уровень бластога в раннем постиндукционном периоде позволяет прогнозировать как вероятность достижения ремиссии, так и ее ожидаемую продолжительность. Оценка МОБ на раннем постиндукционном этапе и в стандартные сроки является высокочувствительным маркером ожидаемой продолжительности БРВ. Выявлена достоверная зависимость продолжительности ОВ и БРВ в зависимости от МОБ-статуса, что в дальнейшем позволяет выработать стратегию постиндукционного этапа, в том числе прогнозировать оптимальные сроки выполнения аллогенной ТКМ: проведение гаплогенной ТКМ в более ранние сроки, либо возможность ожидания совместимого неродственного донора.

Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Митина Т.А., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Клинушкина Е.Ф., Белоусов К.А., Когарко И.Н., Захаров С.Г., Караулов А.В., Когарко Б.С., Марьина С.А.

АНАЛИЗ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ИНТАКТНЫМ, ИЗМЕРЯЕМЫМ ПАРАПРОТЕИНОМ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия;

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, г. Москва, Россия;

Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г.Москва, Россия;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Анализ свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови широко применяется в диагностике множественной миеломы (ММ) и родственных заболеваний. Клональные плазматические клетки при этих заболеваниях продуцируют парапротеин (моноклональный иммуноглобулин), представляющий собой полную молекулу (интактный P_{lg}), состоящий из 2 легких цепей (κ или λ) и двух тяжелых цепей. При ММ легких цепей (ММ ЛЦ) синтезируются только легкие цепи. При клональных процессах плазматические клетки синтезируют P_{lg} одного изотипа легкой (κ или λ) и тяжелой цепи, хотя их синтез в клетке происходит раздельно. При этом небольшое количество не связанных СЛЦ попадает в сыворотку, где они могут быть определены нефелометрическим методом на автоматических анализаторах. Для этого используются диагностические антитела к скрытым детерминантам СЛЦ. Накопленный большой опыт свидетельствует о важности использования в диагностике ММ и родственных заболеваниях данного метода, позволившего вывести иммунохимическую диагностику этих патологических состояний на новый уровень.

Цель работы: Цель исследования: оценить влияние кинетики свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови в сравнении со стандартными критериями эффективности лечения у больных с рецидивирующей/резистентной множественной миеломой (РР ММ) с интактным и измеряемым парапротеином (P_{lg}) на прогноз заболевания.

Материалы и методы: Материалы и методы: в ретроспективное исследование включено 15 больных РР ММ с интактным и измеряемым P_{lg}. После завершения 6 противорецидивных циклов лечения бортезомибом оценку эффективности проводили по стандартным критериям и

по анализу СЛЦ на анализаторе Hitachi 911. Использовали антитела к скрытым детерминантам СЛЦ (The Binding Site, Birmingham, Великобритания).

Результаты и обсуждение: Результаты: частичный ответ (ЧО) был получен у 4, малый ответ у 5, стабилизация болезни у 6 больных. Не было случаев достижения полного ответа (ПО) или строгого полного ответа (СПО). Основываясь на результатах анализа концентрации СЛЦ после лечения, все больные были разделены на 2 группы с клональным или нормальным κ/λ соотношением. У 11 больных с ответом менее ЧО κ/λ соотношение носило клональный характер, что соответствовало кинетике интактного P_{lg} в процессе лечения. В 4 наблюдениях при достижении ЧО при остаточной опухоли по интактному P_{lg} в пределах 32–45% κ/λ соотношение СЛЦ было нормальным. Обсуждение: полученные результаты показали, что у 11 из 15 больных кинетика СЛЦ в процессе химиотерапии совпадала с кинетикой интактного P_{lg}. У 4 из 15 больных такого совпадения не установлено. Вероятно, лечение бортезомибом наряду с противоопухолевым действием снижает активность генов, синтезирующих СЛЦ, что нормализует отношения легких и тяжелых цепей в опухолевой клетке. С учетом клинических данных это можно рассматривать как фактор благоприятного прогноза.

Заключение: Заключение: метод определения СЛЦ можно использовать при РР ММ с интактным, измеряемым P_{lg} в качестве оценки эффективности химиотерапии. Факты остановки синтеза опухолевых СЛЦ при ЧО (по интактному P_{lg}) у 4 из 15 больных следует учитывать при установлении СПО. Остановка синтеза опухолевых СЛЦ имеет благоприятный клинический прогноз.

Горгидзе Л.А., Галстян Г.М., Пустовойт Я.С., Гемджян Э.Г., Кравченко С.К.

РАЗРАБОТКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ ПРИСТУПАМИ ОСТРОЙ ПОРФИРИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

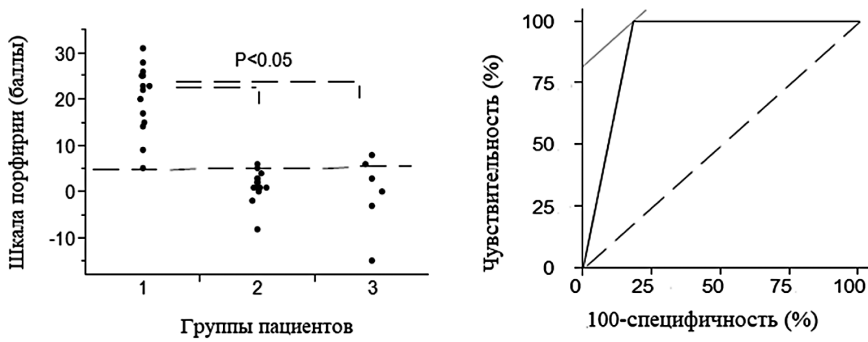
Краткое вступление: Клиническое сходство острых порфирий (ОП) с другими, более распространенными заболеваниями, приводят к задержке терапии и инвалидизации больных. В настоящей работе предложена оценочная шкала состояния пациентов с впервые возникшими приступами, подозрительными для группы ОП.

Цель работы: Создание дифференциально-диагностической шкалы, которая поможет выявить пациентов с высокой степенью вероятности больных ОП.

Материалы и методы: В исследование были включены три группы пациентов ($n = 36$): 1-я группа ($n = 14$) – пациенты с уже установленным

диагнозом ОП; 2-я группа ($n = 16$) – пациенты с опухолевыми заболеваниями системы крови; 3-я ($n = 6$) – с различной хирургической патологией. Все перечисленные пациенты наблюдались и проходили лечение в НМИЦ гематологии. Для оценки различий между тремя группами пациентов применяли ранговый критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение: Для выявления лиц, больных ОП, разработана диагностическая шкала, в которой симптомам, встречающимся при ОП, присвоено определенное количество баллов, имеющих положительные и отрицательные значения в зависимости от их специфичности для ОП. Если сумма баллов составляет менее 5 – диагноз



ОП маловероятен, если от 5 до 15 – диагноз ОП возможен, если более 15 баллов, то диагноз ОП высоко вероятен. Ключевыми диагностическими критериями являются следующие: мужской пол –0; женский пол +1; возраст 16–39 лет +1; более 40 лет –0; прием новых лекарственных препаратов, алкоголя +1; патология печени +1; появление симптомов в предменструальном периоде +2; неадекватное поведение +1; тахикардия +2; артериальная гипертензия +2; запор +2; диарея –2; тошнота и рвота +1; боли в животе +1; выделение мочи темного цвета +2; тетрапарез +2; парапарез –10; гемипарез –10; нарушение контроля мочеиспускания и дефекации +1; головные боли –3; боли в суставах, боли корешкового типа –2; костно-мышечные боли +2; нарушения чувствительности кожных покровов +1; субфебрилитет ниже 37,5°C +1; температура тела выше 37,5°C –0; галлюцинации, бред +1; эпилептиформные припадки +1; одышка +2; односторонний парез лицевого нерва –5; двух-

сторонний парез лицевого нерва, проявляющийся: в первые 5 дней заболевания –1, спустя 10 дней и более от начала болезни +1; бульбарные нарушения при появлении симптома: в первые 5 дней заболевания –5, спустя 10 дней и более от начала болезни +2, лейкоцитоз выше $12 \times 10^9/\text{мкл}$ –1; СОЭ более 30 мм/ч –1; билирубинурия –1; эритроцитурия –1; превышение референсных значений показателей мочевой кислоты, мочевины +1; гипонатриемия менее 120 ммоль/л +3. Результаты подсчетов представлена на рис. 1. У пациентов с ОП сумма баллов статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови и пациентов с хирургической патологией: 20 ± 2 (5–31) баллов против 2 ± 1 (от –8 до 6) баллов и 0 ± 2 (от –15 до 8) баллов соответственно (данные представлены в виде среднего значения со стандартной ошибкой и минимальных – максимальных значений в скобках). У пациентов, у которых не было ОП, минимальная сумма баллов была равна 5 (пороговая величина по результатам ROC-анализа). Группы 2 и 3 по сумме баллов значимо не различались. Характеристическая кривая (ROC-кривая), оценивающая информативность шкалы выявления больных ОП: чувствительность 100%, специфичность 80%, точность 90% (рис. 2). Коэффициент конкордантности (отражающий площадь под ROC-кривой) равен 0,9. Оценивали 14 случаев с порфирией и 22 случая без порфирии; скрининговая шкала выявила 18 случаев порфирии (из них 4 ложноположительных) и точно 18 без порфирии.

Заключение: Предложенная впервые нами шкала с высокой степенью вероятности позволяет определить наличие или отсутствие ОП. Подобной шкалы в мировой практике нет.

Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Клебанова Е.Е., Моисеева Т.Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕНАЛИДОМИДА ПРИ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома составляет 15–20% от группы нодальных Т-клеточных лимфом и характеризуется спектром особенностей, отличающих ее от других нозологических форм Т-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний: обильная пролиферирующая сеть сосудов, наличие в микроокружении EBV-инфицированных В-клеток, сочетание с аутоиммунными процессами, гипергаммаглобулинемия. В настоящее время не определена эффективная и оптимальная терапия индукции. При применении режимов короткоимпульсного воздействия с включением антрациклиновых антибиотиков ОВ не превышает 30%, а в случае развития рецидива и/или рефрактерного течения заболевания процент достижения второй полной ремиссии не превышает 20%. Также, проблемой терапии АИТЛ является выбор лечения у старшей возрастной группы (более 65 лет) и/или с высоким индексом коморбидности. Леналидомид относится к препаратам, обладающим иммуномодулирующей и антиангиогенной активностью. С 2010 г. проводятся единичные исследования по применения данного препарата в терапии рефрактерных форм Т-клеточных лимфом, по данным которых показана потенциальная эффективность, особенно в группе больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой.

Цель работы: оценить эффективность применения леналидомидом у больных АИТЛ в различных режимах: терапия 1-й линии у пожилых пациентов, терапия в прогрессии, поддерживающая терапия.

Материалы и методы: в исследование включено 15 пациентов с верифицированным диагнозом АИТЛ

Результаты и обсуждение: У 6 больных проводили поддерживающую терапию леналидомидом после выполненного протокола ОЛЛ-2009, 5 из них находятся в полной длительной ремиссии; 5 больным леналидомид использовали в качестве терапии «спасения» при прогрессирующем течении заболевания – у 4 достигнута ПР/ЧР, у 2 больных заболевание продолжало прогрессировать. Наибольший интерес составила 3-я группа больных, у которых леналидомид применен в терапии 1-й линии (медиана возраста больных 68 лет) – у 3 из 4 достигнута полная ремиссия заболевания, 1 больной умер во время начала терапии от других причин.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование на небольшой группе пациентов позволило предположить, что леналидомид является потенциально эффективным препаратом в лечении АИТЛ как в качестве поддерживающей терапии, так и при развитии рефрактерности. Также, препарат показал достижение противоопухолевого ответа в терапии 1-й линии у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом.

Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Рыжикова Н.В.

Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ: КЛИНИКО-ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-БГЛ) – редкая форма Т-клеточных лимфом, характеризующаяся пролиферацией клональных БГЛ (в количестве, превышающем $0,5 \times 10^9/\text{л}$), как правило, с фенотипом CD3+, CD8+, CD16+, CD57+, CD5+ и/или CD7+, TCRαβ+, TIA1+, granzyme B+, хроническим доброкачественным течением (медиана общей выживаемости более 10 лет). Терапия 1-й линии в случае наличия показаний к началу терапии (анемия – концентрация гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитопения менее $\times 10^9/\text{л}$, нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, спленомегалия, рецидивирующие инфекции, аутоиммунные заболевания, В-симптомы, спленомегалия) в настоящее время не определена. Исследований по оценке эффектив-

ности иммуномодулирующей терапии препаратами интерферона альфа (IFNα) в доступной литературе не найдено.

Цель работы: Охарактеризовать клинические, иммунофенотипические особенности, гематологические параметры, а также результаты инициирующей терапии на большой когорте пациентов.

Материалы и методы: В исследование включено 49 пациентов с верифицированным диагнозом Т-БГЛ на основании иммунофенотипического и молекулярно-генетического анализа.

Результаты и обсуждение: Т-БГЛ в нашем исследовании диагностирован чаще в женской популяции (м:ж = 1:1,3), медиана возраста 52 года. При анализе клинических данных получены следующие результа-

ты: двуххростковая цитопения отмечена у 51% пациентов (у 33% – анемия, у 18% – тромбоцитопения), гистологически подтвержденная инфильтрация костного мозга выявлена у 24% пациентов, спленомегалия у 31% больных. Наличие специфической фебрильной лихорадки, ночной потливости, снижение массы тела (В-симптомы), часто рецидивирующие инфекционные осложнения наблюдались у 31% пациентов. Диагностически подтвержденные аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит и тп) отмечены только у 8% больных. Анализ иммунофенотипических характеристик выявил, что у 59% больных опухолевые клетки экспрессировали CD3+, 55% – CD8>CD4, 8% – CD4>CD8, 51% TCRab+, 35% – TCRgd+, 45% – CD16CD56+, double-negative вариант (CD4-CD8) у 8% больных (см. таблицу). 25 (51%) из 49 пациентов не имели показаний к началу лечения, в этих случаях осуществляется динамическое наблюдение. У остальных больных, потребовавших начала терапии, распределение вариантов лечения выглядело следующим образом: ма-

лые дозы метотрексата применяли у 21% больных (у 80% – прогрессия/отсутствие эффекта), циклофосфида (100 мг в день) – 33% (ПР достигнуты у 50% больных), у 8% – циклоспорин А (во всех случаях прогрессирование заболевания), у 54% осуществлена иммунотерапия препаратами IFN α (ПР достигнуты у 42%, ЧР у 24%). Медиана наблюдения больных, получивших 1-ю линию терапии составила 16,5 мес.

Заключение: В данном ретроспективном исследовании, осуществленном на большой когорте больных, показано преимущественное развитие заболевания в старшей возрастной группе у женщин, преобладали клинические проявления в виде В-симптомов, рецидивирующих инфекционных осложнений, анемии и анемического синдрома. 50% больных не требовало начала специфической терапии. Впервые осуществлено применение иммунотерапии препаратами интерферона альфа в первой линии при необходимости начала лечения, показавших высокие и перспективные результаты (общий ответ достигнут у 66% больных).

Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Клебанова Е.Е., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Моисеева Т.Н., Кравченко С.К.

ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ/РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛИМфомы ХОДЖКИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Рецидивы лимфомы Ходжкина возникают у 10–15% больных с локальными и у 20–40% с генерализованными стадиями заболевания. В половине случаев рецидив ЛХ является ранним и только в 50% случаев удается достигнуть повторной ремиссии заболевания. Выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом консолидирующей терапии в ремиссии у пациентов с рецидивами ЛХ и с первично резистентным течением. Беспрогрессивная и общая выживаемость у пациентов с рецидивами ЛХ составляет 50–60 и 50–80% соответственно.

Цель работы: Оценить эффективность различных режимов терапии 2-й линии с последующей ауто-ТГСК крови в лечении рецидивов или рефрактерных форм ЛГР.

Материалы и методы: с 2000 по 2017 гг. в исследование включено 76 больных рецидивами/рефрактерными формами ЛГР как минимум после 1-й линии терапии, большинство (70%) больных получали ХТ по различным вариациям схемы ВЕАСОРР. Медиана возраста больных составила 27 лет. Большинство больных имели генерализованные стадии заболевания: I–II стадия у 23 (30%), III стадия у 14 (18%), IV стадия у 35 (46%) больных.

Результаты и обсуждение: В качестве режима терапии 2-й линии 34 больным выполнена ХТ по программе ДНАР, в результате которой получены следующие результаты – прогрессии у 11 (32%), отсутствие эффекта у 13 (38%), общий ответ – 9 больных, из них ПР достигнуты лишь у 4 больным, которым впоследствии с целью консолидации выполнена ауто-ТГСК крови. 53 больным в качестве терапии 2-й линии, в том числе в эту группу включены больные в прогрессии после курсов ДНАР, выполнена ХТ по программе Dexametaxone. В результате 35 (66%) больных достигли ПР/ЧР, у 7 – прогрессии, у 11 случаях – стабилизация. 32 больным, у которых достигнут ОО выполнена ауто-ТГСК, 28 (88%) больных находятся в полной длительной ремиссии заболевания, у 3 – прогрессии, у 4 – ранние рецидивы. В общей группе больных общая и бессобытийная выживаемость составили 86 и 71% соответственно (медиана наблюдения составила 83 мес).

Заключение: Таким образом, преимущество по достижению ОО показали курсы Dexametaxone в качестве режима терапии индукции перед ауто-ТГСК при рецидивах/рефрактерных формах ЛГР. Выполнение ауто-ТГСК при достижении ПР/ЧР с целью консолидации позволяет достичь долгосрочных положительных ответов.

Горячева С.Р., Спирина В.А., Аль-Ради Л.С., Сорокина Т.В., Шерстнев А.А., Обухова Т.Н., Моисеева Т.Н.

БЕЗОПАСНОСТЬ ИБРУТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА С В-КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в частности, появление ингибиторов тирозинкиназы, открывает новые возможности для пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами В-клеточного хронического лимфолейкоза (РРХЛЛ). При выборе терапевтической тактики необходимо сопоставлять эффективность препаратов с профилем их безопасности, поскольку лозунг «не навреди» остается по-прежнему актуальным.

Цель работы: Выявить спектр нежелательных явлений (НЯ) и оценить степень их выраженности при терапии ибрутинибом у пациентов РРХЛЛ в реальной клинической практике.

Материалы и методы: В исследование включены 20 больных РРХЛЛ (8 женщин и 12 мужчин), медиана возраста 53 года (30–67 лет). Всем включенным в исследование пациентам было выполнено цитогенетическое исследование образцов периферической крови с целью определения факторов неблагоприятного прогноза. У 7 пациентов выявлена делеция 17p13, у 7 пациентов – делеция 13q14, у 3 пациентов – делеция 11q22, при этом у 3 пациентов – сочетание делеций 11q22 и 13q14. У 8 пациентов хромосомных аномалий не выявлено. Все (100%) больных до момента включения в исследование получали ритуксимаб-содержащие курсы, из них 80% – флударабин-содержащие режимы. Медиана числа линий терапии 2 (от 1 до 5). Медиана времени до прогрессии 7 мес (от 1 до 29 мес). Все пациенты принимали ибрутиниб в суточной дозе 420 мг (3 капсулы по 140 мг) однократно ежедневно до прогрессирования или развития переносимой токсичности. Всем больным проводили регулярную оценку соматического статуса, клинико-лабораторных данных, а также ультразвуковые и рентгенологические исследования. Профиль токсичности оценивали в соответствии с критериями СТСАЕ (версия 4.0). Терапия ибрутинибом временно прекращалась при снижении показателей тромбо-

цитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или при развитии инфекционных осложнений. После купирования НЯ терапия возобновлялась в полной дозе.

Результаты и обсуждение: НЯ были зарегистрированы у 12 (60%) больных. На фоне приема ибрутиниба у 8 (40%) больных отмечались обострения хронической инфекции: верхних дыхательных путей – у 6 пациентов (пневмония 3–4 степени – 2; очаговая пневмония – 2; бронхит – 2) и мочевыделительной системы – у 2; геморрагические осложнения (петехии и экхимозы 1–2 степени) – у 3 (15%); кардиологические осложнения (наджелудочковая экстрасистолия) – у 1 (5%); диарея 1–2 ст. – у 2 (10%); повышение трансаминаз – у 2 (10%); реактивация вирусного гепатита В – у 1 (5%) больного. В целом, препарат пациенты переносили хорошо. Несмотря на описание в литературе массивных геморрагических осложнений, в группе исследованных нами пациентов на фоне лечения отмечались лишь незначительные петехии. У 3 больных при развитии инфекционных осложнений потребовалось временное прекращение терапии ибрутинибом. Однако, вскоре после разрешения инфекции прием препарата был возобновлен. Инфекционные осложнения купировались введением внутривенных антибактериальных препаратов и внутривенного иммуноглобулина. У 1 (5%) больного в ходе лечения была зарегистрирована аутоиммунная двуххростковая цитопения (анемия 2 ст. и тромбоцитопения 4 ст.), доказанная положительной прямой пробой Кумбса и обнаружением антитромбоцитарных антител в высоком титре. Аутоиммунные осложнения купированы преднизолоном. Впоследствии эпизодов аутоиммунной цитопении не наблюдалось. Показатель общей выживаемости к сроку наблюдения 24 мес составил 70%.

Заключение: Ибрутиниб у больных РРХЛЛ продемонстрировал хорошую переносимость и низкую токсичность; отмена терапии в повседневной клинической практике требовалась в крайне редких случаях.

Губанова М.Н., Серба И.К., Шестаков Е.А., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С., Жибурт Е.Б.

ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва

Краткое вступление: Тенденции современной клинической трансфузиологии взаимообусловлены: формулировка рекомендаций на основе доказательных исследований; менеджмент крови пациента; сбережение донорской крови, назначение ее компонентов по строгим правилам; клинический аудит и обучение персонала.

Цель работы: Изучить эволюцию трансфузиологической практики Пироговского центра.

Материалы и методы: Изучены отчеты о переливании крови в Пироговском центре в 2003–2016 гг. При анализе материала следует учитывать, что в начале XXI века в Пироговском центре увеличивалось количество медицинских вмешательств, требующих трансфузионной поддержки. Летом 2006 г. руководством Центра было принято решение о создании отдела трансфузиологии и внедрение технологий менеджмента крови пациента.

Результаты и обсуждение: В 2007–2016 гг. количество пациентов Пироговского центра увеличилось на 90%. Доля реципиентов компонентов крови среди них сократилась: эритроцитов на 37% ($p < 0,01$), плазмы на 89% ($p < 0,01$). В 2016 г. пациентам Пироговского центра перелито 1820 доз эритроцитов и 250 доз плазмы. В течение периода наблюдения максимальное потребление (количество доз в расчете на 1000 пациентов) было зафиксировано: эритроцитов в 2006 г. 170 доз, плазмы в 2004 г. 258 доз. По сравнению с этими показателями в 2016 г. расход эритроцитов сократился в 3 раза, а расход плазмы в 32,8 раза. Соотношение эритроциты/плазма в 2016 г. составило 7,3, что соответствует практике других развитых стран. Эффективности ограничительной тактики переливания крови способствует использование в Пироговском центре только лучших трансфузионных сред: лейкодеплецированной эритроцитной взвеси, аферезных плазмы и тромбоцитов. Сокращению потребления донорской плазмы способствовало использование: концентрата про-

тромбинового комплекса при кровотечениях на фоне приема варфарина; криопреципитата при кровотечениях у пациентов с гипофибриногемией; вискозиметрический мониторинг гемостаза. Впервые в 2016 г.: цена дозы плазмы в среднем оказалась меньше цены дозы эритроцитов (7941 и 8030 руб. соответственно); плазмы перелито меньше, чем тромбоцитов (250 и 366 доз соответственно); начато применение патогенредуцированной плазмы. В 2016 г. в российскую практику внедрен учет аутогемотрансфузий. В Центре выполнена 161 процедура интраоперационной реинфузии эритроцитов, перелито более 82 л отмытых клеток. Развитие онкогематологической помощи позволяет прогнозировать увеличение потребности в тромбоцитах. Возросла экономическая эффективность работы службы крови. Если бы сохранялись принципы работы 2005 г., то в 2016 г. потребовалось бы дополнительное финансирование в объеме 91 млн руб. Задача трансфузии эритроцитов – достижение целевого уровня концентрации гемоглобина. В 2016 г. у 51,3% пациентов эта задача была решена переливанием одной дозы эритроцитов. Напротив, переливание одной дозы плазмы – ошибка. Количество переливаемых доз зависит от массы тела пациента: до 50 кг – две дозы, 50–80 кг – три дозы, более 80 кг – четыре дозы. После трансфузии оценивают, достиг ли целевого уровня корригируемый маркер тромбозаграммы ($R < 11$; угол $\alpha > 52^\circ$) или коагулограммы ($MHO < 1,6$; $ACTB < 45$ с). В 2016 г. чаще (46,7%) реципиенты получали 3 дозы плазмы.

Заключение: Менеджмент крови пациентов меняет структуру потребности в компонентах аллогенной крови и качественно, и количественно. Сокращение объемов трансфузий должно сопровождаться повышением качества гемотрансфузионных сред. На повестке для совершенствования качества концентратов тромбоцитов: использование добавочного раствора, инактивация патогенов, пулирование единичных донорских доз.

Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Ройтман Е.В., Степанова Т.Ю., Наумова К.В., Мордвинова Е.В.

ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара

Краткое вступление: В гематологических клиниках больные истинной полицитемией (ИП) составляют одну из самых больших групп среди больных миелопролиферативными заболеваниями. По данным различных авторов у 60–80% больных ИП выявляется артериальная гипертензия (АГ). Развитие у больных ИП гемореологических нарушений в ответ на увеличение объема циркулирующих эритроцитов, гематокрита, значений вязкости цельной крови в сочетании с изменениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза лежит в основе формирования сопутствующей артериальной гипертензии. У больных ИП сама АГ является дополнительным фактором риска возникновения тромбоцитарных и цереброваскулярных осложнений, вызывающих изменения морфологии и функционального состояния эндотелия, что, несомненно, ухудшает прогноз и отягощает течение заболевания.

Цель работы: Актуальным для клинической практики является поиск значимых клинических и лабораторно-инструментальных показателей, характеризующих прогрессирование заболевания на ранних стадиях его течения.

Материалы и методы: В рамках настоящего исследования было обследовано 83 больных ИП, из них 56 больных ИП в сочетании с артериальной гипертензией 1-й и 2-й степени (1-я группа), 27 больных ИП без АГ (2-я группа); группа сравнения – 26 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и группа контроля – 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам были проведены соответствующие нозологии клинико-лабораторные исследования. Микроциркуляторные нарушения оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) анализатором лазерной микроциркуляции крови для врача общей практики ЛАКК-ОП (ООО НПП «Лазма», Москва, 2010).

Результаты и обсуждение: В ходе проведенного исследования у больных на ранних стадиях ИП в сочетании с артериальной гипертензией выявлены следующие особенности: достоверное увеличение уровня фактора Виллебранда ($173,27 \pm 1,1\%$) и уровня эндотелина-1 ($2,63 \pm 0,33$ фмоль/мл) относительно групп сравнения ($156,54 \pm 1,35\%$ и $1,38 \pm 0,11$ фмоль/мл соответственно) и контроля ($103,35 \pm 4,87\%$ и $1,19 \pm 0,14$ фмоль/мл соответственно), свидетельствующие о выраженной дисфункции сосудистого эндотелия у наблюдаемых больных. Отмечены изменения процессов микроциркуляции: патологический спастический тип микроциркуляции, снижение количества нормально функционирующих капилляров, уменьшение активности всех регуляторных механизмов. В группе наблюдаемых больных по мере увеличения стадии ИП диагностированы признаки прогрессирования эндотелиальной дисфункции: увеличение уровня эндотелина-1 на 15%, уровня фактора Виллебранда на 9%, снижение индекса дыхательной пробы на 37% в группе больных со IIА стадией по сравнению с I стадией заболевания. Более глубокие нарушения механизмов регуляции микрососудов у наблюдаемых больных проявлялись при 2-й степени артериальной гипертензии, что подтверждено статистически значимым ($p < 0,05$) снижением значения корреляционной размерности ($1,34 \pm 0,05$) в сравнении с группой больных без сопутствующей артериальной гипертензии ($1,42 \pm 0,05$).

Заключение: По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что наличие артериальной гипертензии в сочетании с повышением уровня фактора Виллебранда и снижением показателя относительной энтропии, определяемого с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии, у больных на ранних стадиях истинной полицитемии следует рассматривать в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев течения заболевания.

Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К., Степанова Т.Ю., Кривова С.П., Осадчук А.М., Данилова О.Е., Агафонова О.В.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СМЕРТНОСТЬ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара;
Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Краткое вступление: Несмотря на успехи современной антиретровирусной терапии, ВИЧ-инфицированные больные имеют более высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Причина в большинстве случаев неясна.

Цель работы: Оценить взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления сосудистой стенки и смертности ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы: В исследование было включено 125 пациентов с ВИЧ - инфекцией. Среди лабораторных показателей определяли уровни фибриногена и фактора Виллебранда. Через 5 лет обследования повторяли в динамике. Оценивали независимую связь количества фибриногена и фактора Виллебранда с 5-летней смертностью больных методом многофакторной логической регрессии.

Результаты и обсуждение: Многофакторный анализ, проведенный с учетом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, демографических показателей, а также проявлений ВИЧ-инфекции, показал, что

в группе пациентов с повышением фибриногена более 5 г/л и фактора Виллебранда более 200% риск смерти в 3,2 раза выше, чем у больных с нормальными данными показателями. Определена взаимосвязь между показателями фибриногена и фактора Виллебранда и количеством CD4-клеток. Многофакторный анализ показал, что повышение показателей фибриногена и фактора Виллебранда как одних из маркеров эндотелиального воспаления связано с более высоким риском смерти и не зависит от показателей CD4-клеток. Однако риск смерти более выражен у больных с количеством CD4 < 200 кл/мкл и менее выражен при CD4 > 500 кл/мкл.

Заключение: Таким образом, повышение показателей фибриногена и фактора Виллебранда, свидетельствующее о нарушении функции эндотелия и хроническом воспалительном процессе, характерном для ВИЧ, является предиктором общей смертности ВИЧ-инфицированных больных. Следующим этапом нашей работы будет оценка влияния медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции на снижения риска смерти ВИЧ-инфицированных пациентов.

Давыдова Ю.О., Паровичникова Е.Н., Гаврилина О.А., Гальцева И.В.,
Капранов Н.М., Троицкая В.В., Обухова Т.Н., Савченко В.Г.

ДЕТЕКЦИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ МЕТОДОМ МНОГОЦВЕТНОЙ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ЛЕЧЕНИЮ РН-НЕГАТИВНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ ПО ПРОТОКОЛУ «ALL-2016»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Персистенция МОБ при лечении ОЛЛ является независимым неблагоприятным фактором, и во многих исследованиях показана прогностическая значимость количественного определения МОБ. Всем пациентам, которые включены в протокол «ALL-2016», предусмотрено централизованное определение МОБ на 70, 133 и 190-й дни протокола.

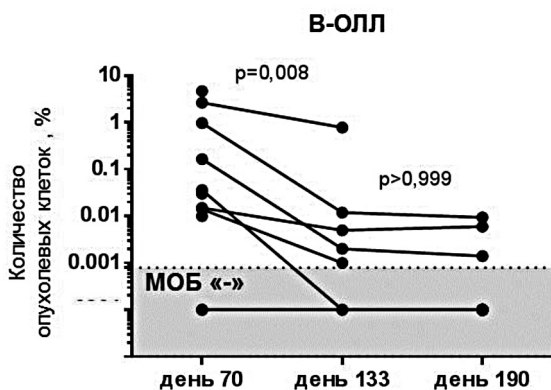
Цель работы: Оценить наличие МОБ у больных В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ на 70, 133 и 190-й дни по протоколу «ALL-2016».

Материалы и методы: С декабря 2016 по ноябрь 2017 МОБ исследована у 35 больных ОЛЛ, включенных в протокол «ALL-2016», из них 22 больных В-ОЛЛ (11 мужчин и 11 женщин), медиана возраста 35,5 года (24–54 лет) и 13 больных Т-ОЛЛ (10 мужчин и 3 женщины), медиана возраста 36 лет (22–53 лет). Исследование МОБ проводили в пунктате костного мозга методом 6-цветной проточной цитофлуориметрии (FACSCanto II) с минимальной чувствительностью 0,01%. Панель моноклональных антител для анализа МОБ при В-ОЛЛ включала антитела против CD19, CD10, CD34, CD20, CD45, CD38, CD58, CD45; при Т-ОЛЛ: CD7, CD3cut, CD3, CD5, CD4, CD8, CD5, CD45, CD99, CD2, CD1a. Статистическую обработку данных проводили с помощью GraphPad 6.01 (для проверки независимости качественных признаков

использовали критерий χ^2 , достоверность различий двух связанных выборок определяли с помощью критерия Вилкоксона).

Результаты и обсуждение: У всех больных Т-ОЛЛ подтверждена клинико-гематологическая ремиссия к 70-му дню протокола, а из 22 больных В-ОЛЛ только 1 больной был рефрактерен. На 70-й день протокола у 10 (47,6%) из 21 больных В-ОЛЛ в ремиссии определялась МОБ (МОБ+). У 12 из 13 больных Т-ОЛЛ на 70-й день МОБ не выявлялась (МОБ-). Значимых различий между группами больных В-ОЛЛ МОБ+ и МОБ- по возрасту ($39,0 \pm 3,2$ vs $34,3 \pm 2,9$ года; $p = 0,27$), инициальному лейкоцитозу более $30 \times 10^9/л$ (10% vs 9%; $p = 0,944$), частоте достижения полной ремиссии во II фазе индукции (10% vs 9%; $p = 0,944$) и наличию аномалий кариотипа (75%): у 3 больных гиперплоидия, у 1 – комплексный кариотип, у 1 – гиперплоидия и комплексный кариотип, у 1 – гиперплоидия, у 2 – нормальный кариотип, у 2 – нет митозов) vs 75% (у 1 – гиперплоидия, у 1 – t(4;11), у 1 – t(1;19), у 1 – нормальный кариотип, у 2 – нет митозов, у 4 – исследование не проводилось); $p = 1$) до лечения не было. У 3 (30%) больных В-ОЛЛ отмечалось наличие четырех аномально-экспрессирующихся антигенов; у 4 (40%) – трех; у 2 (20%) – двух; у 1 (10%) – одного. У 90% отмечали отсутствие или сниженную экспрессию CD38 и у 60% – снижение CD10. В 20% случаев обнаруживали повышенную экспрессию CD10, CD58 и отсутствие CD45. У 1 пациента была сниженная экспрессия CD81, у 1 – повышенная CD19 и у 1 – отсутствие CD19. На 133-й день МОБ исследовали у 12 больных В-ОЛЛ и у 9 больных Т-ОЛЛ. Все больные Т-ОЛЛ были МОБ-. Из 12 больных В-ОЛЛ 7 (58,3%) были МОБ-. На 190-й день МОБ исследовали у 10 больных В-ОЛЛ и у 4 больных Т-ОЛЛ. Все больные Т-ОЛЛ и 7 (70%) из 10 больных В-ОЛЛ были МОБ-. Доля МОБ+ больных была достоверно выше в группе В-ОЛЛ, чем Т-ОЛЛ на 70 и 133-й дни ($p = 0,016$ и $p = 0,027$; **рис. 1**). Количественное значение МОБ при В-ОЛЛ значимо снизилось на день 133-й по сравнению с днем 70-м ($p = 0,008$), а на 190-й день по сравнению с 133-м днем не изменилось (**рис. 2**).

Заключение: На 70 и 133-й дни протокола «ALL-2016» достоверно чаще выявлялась МОБ среди больных В-ОЛЛ, чем Т-ОЛЛ. Не выявлено взаимосвязи между персистенцией МОБ на 70-й день и возрастом пациентов, инициальным лейкоцитозом, достижением ремиссии во II фазе индукции и наличием аномального кариотипа до начала лечения. При детекции МОБ на 133-й день выявлено достоверное снижение опухолевого клона в сравнении с 70-м днем. При сохранении МОБ на 190-й день ее количественное значение не изменялось по сравнению с 133-м днем протокола.



Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Васильева В.А., Королева О.М., Конова З.В., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ПОВТОРНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ НЕРОДСТВЕННОГО ДОНОРА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Большинство пациентов, которые выписываются из стационара после трансплантации аллогенных стволовых клеток крови (алло-ТГСК), нуждаются в повторных госпитализациях. Как правило, трансплантационные центры (ТрЦ) рекомендуют пациентам в течение длительного времени находиться в пределах «шаговой доступности».

Цель работы: Выявить факторы, влияющие на регоспитализацию у больных острыми лейкозами в течение первого года после алло-ТГСК.

Материалы и методы: В анализ были включены больные острыми лейкозами, которым алло-ТГСК от неродственного донора была выполнена в период с октября 2012 г. по декабрь 2016 г. в условиях отделения высокодозной химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Необходимым условием включения в анализ была выписка из стационара более чем на 1 сутки после алло-ТГСК. Оценивали только первую повторную госпитализацию в наш центр. Больных, госпитализированных в другие стационары, не учитывали. Таким образом, в анализ были включены 88 больных острыми лейкозами после неродственной алло-ТГСК: ОМЛ ($n = 56$), ОЛЛ ($n = 32$). Медиана возраста больных составила 33 года (18–60 лет). Среди пациентов 65,9% ($n = 58$) составили женщины, 34,1% ($n = 30$) мужчины. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного полностью совместимого донора была выполнена – 65,9% ($n = 58$), неродственного частично совместимого донора – 34,1% ($n = 30$). В качестве источника трансплантата у 38,6% ($n = 34$) пациентов был использован костный мозг; у 61,4% ($n = 54$) стволовые клетки крови (СКК). У 85,2% ($n = 75$) пациентов на момент проведения алло-ТГСК была констатирована полная ремиссия заболевания, у 14,8% ($n = 13$) развитие рецидива, либо резистентность к терапии. В качестве предтрансплантационной кондиционирования у 79,5% ($n = 70$) были использованы различные режимы

пониженной интенсивности (РИК), в 20,5% ($n = 18$) случаев – миелоаблативные режимы (МАК). Медиана длительности госпитализации больных после алло-ТГСК от неродственных совместимых и частично совместимых доноров составила 41 (27–145) и 51 (32–144) день соответственно. Для оценки влияния различных независимых факторов, существующих у больного на момент выписки после алло-ТГСК, на вероятность повторной госпитализации в течение первого года была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Многофакторный регрессионный анализ включал следующие факторы: возраст, пол, тип донора – неродственный совместимый и частично совместимый, источник стволовых клеток, режим кондиционирования, статус заболевания на момент трансплантации, факт развития острой реакции трансплантат против хозяина (ОРТПХ II–IV степени) в период первой госпитализации, а также продолжительность госпитализации в период трансплантации.

Результаты и обсуждение: Было выявлено два независимых фактора, значимо ассоциированных с высокой вероятностью повторной госпитализации, – развитие ОРТПХ в период первой госпитализации и пол больного. Так, если ОРТПХ (II–IV степени) развилась в течение первой госпитализации и, даже если был получен клинический ответ на терапию, риск повторной госпитализации у этих больных в 2,44 раза выше ($p = 0,01$), чем у тех, у кого на момент первой выписки не было аллоиммунного конфликта. У женщин риск регоспитализации оказался в 1,92 раза выше ($p = 0,034$), чем у мужчин. По-видимому, женщины более ответственно относятся к любым, даже незначительным, признакам ухудшения своего состояния и раньше обращаются в ТрЦ.

Заключение: Таким образом, пациенты с ОРТПХ, которая развилась в период первой госпитализации, нуждаются в более пристальном наблюдении со стороны ТрЦ, и для данной когорты больных стратегия проживания в «шаговой доступности» полностью оправдана.

Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Якимов Е.Н., Скверчинская Е.А., Баллюзек М.Ф., Гамбарян С.П., Кривченко А.И., Миндукшев И.В.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ПРИМЕНЕНИЕ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАКСАНОВ

ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, г. Санкт-Петербург; ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, 194017, г. Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: Противоопухолевая терапия сопровождается тяжелыми осложнениями системы гемостаза. Онкологические больные подвержены высокому риску развития венозной тромбоземболии и сопутствующему возникновению осложнений при лечении антикоагулянтами. Тромбоземблические осложнения являются второй по частоте причиной смерти у онкологических больных. Активация и агрегация тромбоцитов играют ключевую роль в системе гемостаза. В этих условиях оперативная оценка статуса и количества тромбоцитов крайне актуальна.

Цель работы: Выявление изменений функционального статуса тромбоцитов при противоопухолевой химиотерапии (ПХ) с применением антрациклинов (схема АС, Anthracycline+Cyclophosphamide) и таксанов (схема ТС, Taxane+Cisplatin).

Материалы и методы: Исследовали тромбоциты 17 больных раком молочной железы (средний возраст 57 лет) и 8 раком легких (средний возраст 63 года), с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, из них 12 больных получали ПХ по схеме АС (антрациклины) и 13 больных – по схеме ТС (таксаны). Клеточные показатели крови больных контролировали гематологическим анализатором (Medonic-M20, Boule Medical A.B., Швеция). Функциональный статус тромбоцитов исследовался методом лазерной дифракции (Mindukshev, 2012) на лазерном анализаторе ЛАСКА-ТМ («БиоМедСистем» СПб, РФ). Количественная оценка статуса тромбоцитов основывалась на зависимости «доза-эффект» (скорость агрегации от концентрации АДФ), с оценкой параметров EC50 (полумаксимальная эффективная концентрация АДФ) и Vmax (максимальная скорость агрегации).

Результаты и обсуждение: После первой химиотерапии (7 и 14-е сутки) наблюдалось снижение общего количества тромбоцитов более чем в 1,5 раза (умеренная тромбоцитопения), и увеличение средне-

го объема тромбоцитов (MPV). Эффект был более выражен в группе с терапией антрациклинами. Следует отметить, что функциональная активность тромбоцитов онкологических больных уже до химиотерапии была выше по сравнению с контролем: клетки показывали большую чувствительность к действию АДФ (здоровые доноры EC50 146 ± 29 nM, больные до терапии EC50 90 ± 41 nM). В условиях химиотерапии эта тенденция только усиливалась: увеличивалась чувствительность к АДФ (как уменьшение EC50: для антрациклинов 46 ± 20 nM, для таксанов 84 ± 38 nM) и повышалась Vmax. При характеристике индекса агрегационной активности тромбоцитов отношением Vmax/EC50, это отношение по сравнению с контролем (здоровые доноры) при химиотерапии возрастало в 2,2 раза (таксаны) и более чем в 4 раза (антрациклины). Таким образом, несмотря на развитие тромбоцитопении, риск тромбообразования увеличивался. Это несколько парадоксальный результат, т.к. при непосредственном действии in vitro таксаны и антрациклины ингибировали агрегацию тромбоцитов (Добрылко, 2016). По-видимому, ускоренное обновление популяции тромбоцитов в условиях химиотерапии приводит к появлению более «реактивных» форм клеток.

Заключение: В процессе химиотерапии противоопухолевыми препаратами, относящимися к антрациклиновой и таксановой группам, несмотря на развитие тромбоцитопении, повышается риск тромбообразования, что требует наблюдения и адекватной терапевтической коррекции возможных тромботических осложнений. Метод лазерной дифракции позволяет отслеживать динамические изменения состояния функции тромбоцитов и соотносить антиагрегантную терапию в процессе противоопухолевого лечения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема 5 «Физиологические и биохимические механизмы гомеостаза и их эволюция»).

Долгих Т.Ю., Дьячкова Ю.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ КОСТНОМозГОВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ДИНАМИКЕ ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск;
ГБУЗ НСО «Государственная новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

Краткое вступление: Исследования последних лет показали, что дефекты костномозгового микроокружения приводят к гемопозитическим нарушениям, в том числе к гемобластомам. При этом остается много открытых вопросов, так как все современные данные о взаимосвязях стромальных элементов с гемопозитическими получены при проведении экспериментов на мышах. Поэтому актуальным является изучение этих взаимосвязей непосредственно у больных, в том числе такими распространенными онкогематологическими заболеваниями, как хронический миелолейкоз (ХМЛ), множественная миелома (ММ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ).

Цель работы: Обобщить и сравнить особенности количественных изменений клеточного компонента костномозгового микроокружения при ХМЛ, ММ и ХЛЛ в динамике лечения.

Материалы и методы: В исследование включили 21 больного ХМЛ в хронической фазе до начала лечения (15 мужчин и 6 женщин, средний возраст $55,8 \pm 1,9$ года), из них в фазе ответа на лечение обследованы 14 больных (10 мужчин и 4 женщины, средний возраст $56,2 \pm 1,4$ года), 7 больных включены в исследование после потери оптимального или субоптимального ответа (4 мужчины и 3 женщины, средний возраст $54,9 \pm 1,5$ года). В дебюте ММ отобран 21 больной (7 мужчин и 14 женщин, средний возраст $61 \pm 1,03$ года), из них 14 больных обследованы в фазе ответа на химиотерапию (5 мужчин и 9 женщин, средний возраст $59,7 \pm 2,3$ года), 7 больных включили в исследование в рецидиве болезни (2 мужчины и 5 женщин, средний возраст $60,7 \pm 1,8$ года). Обследованы 80 больных в дебюте ХЛЛ (55 мужчин и 25 женщин, средний возраст $59,2 \pm 1,2$ года), из них 52 больных проанализированы в фазе ответа на химиотерапию (39

мужчин и 13 женщин, средний возраст $59,7 \pm 2,3$ года), 28 человек включены в исследование в прогрессии или рецидиве заболевания (17 мужчин и 11 женщин, средний возраст $55,3 \pm 2,8$ года). Лечение проводили по стандартным схемам. Для исследования показателей костномозгового микроокружения в динамике химиотерапии использовали мазки аспиратов костного мозга, окрашенные по методу Романовского–Гимзы. Подсчет процентного содержания клеток костномозгового микроокружения проводили на 400 ядродержащих клеток костного мозга.

Результаты и обсуждение: Количество ретикулярных клеток и фибробластов в активной фазе ХМЛ, ММ и ХЛЛ больше, чем в фазе ответа на химиотерапию и в контрольной группе. У больных ХМЛ с потерей ответа, с рецидивом ММ, с рецидивом и прогрессией ХЛЛ отсутствуют остеобласты. Относительно высокий уровень адипоцитов обнаружен у больных ММ с рецидивом ($19,8 \pm 16,43\%$) и потерей ответа при ХМЛ ($18,6 \pm 17,45\%$). В активной фазе ХМЛ, ММ и ХЛЛ обнаружены эндотелиоциты в противовес отсутствию этих клеток в фазе ответа на химиотерапию и в контрольной группе. Достоверных различий между уровнями макрофагов, также как и между уровнями адвентициальных клеток в различные фазы ХМЛ, ММ, ХЛЛ и в контрольной группе не обнаружено.

Заключение: Ретикулярные клетки, фибробласты и эндотелиоциты костного мозга у больных ХМЛ, ММ и ХЛЛ являются индикаторами опухолевой активности. Отсутствие остеобластов в мазках костного мозга – маркер потери ответа при ХМЛ, рецидива ММ, а также рецидива и прогрессии ХЛЛ. Высокий уровень адипоцитов в костном мозге – показатель рецидива ММ и потери ответа при ХМЛ.

Дорохина Е.И., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Спирина В.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НИВОЛУМАБА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Одним из основных механизмов ухода опухолевых клеток от иммунного ответа при классической лимфоме Ходжкина является гиперэкспрессия гена лиганда PD-1 клетками Березовского–Штернберга, которая выявляется у 97% больных и является следствием хромосомных перестроек с вовлечением 9p24.1 локуса 9 хромосомы. Активация сигналинга через PD-1 рецептор при взаимодействии лиганда PD-1с рецептором PD-1, экспрессированным на Т-клетках микроокружения, приводит к обратимому снижению активности клеток, истощению их фенотипа, подавлению противоопухолевого Т-клеточного ответа. Блокада сигналинга через PD-1 рецептор при применении анти-PD-1-антитела ниволумаба способствует восстановлению активности и функции Т-клеток. Таким образом, элиминация опухоли достигается за счет активации физиологического противоопухолевого ответа.

Цель работы: Оценка эффективности и безопасности терапии ниволумабом больных классической лимфомой Ходжкина с резистентным и рецидивирующим течением.

Материалы и методы: В исследование включены 8 (6 мужчин и 2 женщины) больных резистентными и рецидивирующими формами классической лимфомы Ходжкина, которым проведена монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 14 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности препарата. Медиана возраста 34 года (30–65 лет), 6 (75%) – IV стадией заболевания. Медиана линий хими-

отерапии до применения ниволумаба 4(3–5). Больных после трансплантации аутологичных стволовых кровяных клеток (ауто-ТСКК) было 4(50%), после терапии брентуксимаба ведотином – 1 больной. Время от диагностики лимфомы Ходжкина до применения ниволумаба 4,5 (1–9) года. Продолжительность терапии ниволумабом составила от 4 до 12 мес. Оценку эффективности терапии проводили на основании результатов ПЭТ-исследования в соответствии с критериями LYRIC международной рабочей группы.

Результаты и обсуждение: Объективный ответ достигнут у 8(100%) больных, из них у 4(50%) – полная ремиссия, у 4(50%) – частичная ремиссия. Медиана наблюдения составила 16 (10–16) мес. Из нежелательных явлений пневмонит отмечен у 1 больного, тромбоцитопения – у 4(50%), лейкопения – у 1 (12,5%) больного, 1-я степень по критериям NCI-CTCAE v.4. У 1 больного – герпес-вирусная инфекция кожи. Трех больных достигшим полной ремиссии, без ауто-ТСКК в анамнезе, выполнена консолидация ауто-ТСКК. По результатам контрольных обследований у всех пациентов сохраняется достигнутый противоопухолевый ответ при сроке наблюдения 16 мес.

Заключение: Терапия ниволумабом демонстрирует высокую эффективность при приемлемом уровне безопасности в группе больных с резистентным и рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина.

Дудина Г.А., Донецкова А.Д., Литвина М.М., Митин А.Н.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ИЗОФОРМ МОЛЕКУЛЫ FOXP3 РЕГУЛЯТОРНЫМИ Т-КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва;
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Краткое вступление: Предполагая активное участие иммунной системы в патогенезе МДС, закономерными выглядят попытки в качестве прогностических критериев использовать определенные показатели иммунитета, в частности, количество регуляторных Т-клеток (Трег). Участием Трег в патогенезе МДС можно в какой-то мере объяснить связь данного заболевания как с аутоиммунными нарушениями, так и с опухолевой трансформацией.

Цель работы: Оценить численность регуляторных Т-клеток и уровня экспрессии изоформ молекулы FOXP3, отличающихся по наличию экзона 2, в периферической крови больных МДС на ранней и поздней стадии развития заболевания.

Материалы и методы: Оценка производилась на мононуклеарах периферической крови. Использовали МАТ («eBioscience»), меченые различными флуорохромами. В качестве отрицательного контроля при выставлении гейтов для клеток FOXP3+ использовали субпопуляцию CD3-клеток, не экспрессирующую молекулу FOXP3.

Результаты и обсуждение: Обследовано 55 больных МДС (ВОЗ 2008). Больные из групп низкого и промежуточного-1 риска IPSS составили группу МДС ранней стадии (Р-МДС), а промежуточного-2 и высокого риска по IPSS – группу МДС поздней стадии (П-МДС). Полученные показатели для групп Р-МДС и П-МДС не имели статистически значимых отличий. При сравнении с группой возрастного контроля наблюдалось снижение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов и CD4+ Т-клеток, что характерно для МДС. Зафиксиро-

вано более чем двукратное снижение абсолютного количества Трег в обеих группах. Снижение количества Трег было пропорционально степени лейкопении и несколько более выражено, чем уровень снижения числа лимфоцитов и всех CD4+ Т-клеток, что обусловлено уменьшением доли Трег среди CD4+ Т-клеток. Снижение процента Трег было статистически достоверно только в группе Р-МДС, что позволяет предположить более высокую вероятность развития аутоиммунных нарушений в этой группе. Показано достоверное снижение численности Трег, как экспрессирующих полную молекулу FOXP3 (FOXP3 FL Трег), так и экспрессирующих исключительно молекулу FOXP3, лишённую экзона 2 (FOXP3Δ2 Трег). Снижение количества FOXP3Δ2 Трег в периферической крови было более выраженным, чем снижение количества FOXP3 FL Трег, что обусловлено достоверным повышением относительной доли последних. Предположительно, функциональная активность Трег при МДС ослаблена ввиду снижения доли FOXP3Δ2 Трег, как наиболее активных супрессоров иммунного ответа.

Заключение: Полученные данные указывают на промежуточное в функциональном отношении положение Трег при МДС между воспалительными (аутоиммунными) заболеваниями и нормой и противоположное злокачественным новообразованиям. Необходимо дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе патогенеза МДС, включая функцию Трег, что, возможно, приведет к вычленению отдельных заболеваний с характерной клиникой и исходом.

Ефремова Е.В., Фоминых М.С., Матвиенко О.Ю., Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Шуваев В.А., Папаян Л.П., Волошин С.В.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ

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

Краткое вступление: Патогенез миелофиброза (МФ) сопряжен с повышенным риском развития как артериальных, так и венозных тромбозов. Доказанными факторами риска тромботических осложнений у пациентов с МФ являются возраст старше 60 лет, тромбоцитоз, лейкоцитоз и наличие мутации JAK2V617F. Однако у больных с миелолипролиферативными новообразованиями стандартные коагуляционные исследования не показывают значимых отклонений. В связи с этим у данных пациентов может быть перспективным использование интегрального теста генерации тромбина (ТГТ), который позволяет оценить баланс про- и антикоагулянтов и получить более полную информацию о наличии риска развития геморрагических и тромботических осложнений.

Цель работы: Оценить особенности состояния системы гемостаза у больных МФ с использованием ТГТ.

Материалы и методы: В исследование были включены 7 женщин, больных МФ (у 5 первичный, у 2 больных после истинной полицитемии), медиана возраста 64 года. У 4 больных выявлена мутация JAK2V617F, у 2 мутация в гене CALR (тип I), у 1 в гене MPL. В контрольную группу вошли 7 здоровых женщин, медиана возраста 54 года. Для изучения системы гемостаза у всех исследуемых лиц определяли показатели генерации тромбина методом калиброванной автоматизированной тромбографии. Постановка и анализ результатов ТГТ выполнялись согласно методике, предложенной Н. Nemker (1993). Исследования проводили в бедной тромбоцитами плазме с добавлением в реакционную смесь тромбомодулина (ТМ) и без такового (ТМ +/-). Добавление в реакционную смесь ТМ позволяет определить чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С. Снижение чувствительности к ТМ свидетельствует о развитии гиперкоагуляционного

состояния. Определяли следующие показатели: ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль × мин) и Peak (пиковое количество тромбина в образце, нМоль). Чувствительность к ТМ рассчитывали как % падения ЕТР и Peak при добавлении ТМ. Для оценки показателей использовали медиану и 95%ый доверительный интервал (Ме; 95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку результатов проводили с помощью методов описательной статистики и U-критерия Манна-Уитни для определения статистической значимости различий.

Результаты и обсуждение: При сравнении результатов ТГТ у больных МФ и в контрольной группе выявлены следующие изменения: показатели ЕТР и Peak (ТМ-) были ниже в группе МФ (933,14 нМ × мин (808,47–1495,89 нМ × мин) и 155,69 нМ (103,38–214,96 нМ) соответственно) по сравнению с группой контроля – 1651 нМ × мин (1526,8–1930 нМ × мин) и 304,24 нМ (267,34–366,09 нМ) соответственно. В группе больных МФ была значимо снижена чувствительность к ТМ: падение ЕТР при добавлении ТМ составило 34% (7,24–58,6%) против 54,61% (47,95–73,71%) в контрольной группе, а падение Peak – 20% (1,8–41,4%) против 47% (42,19–65,14%) соответственно.

Заключение: У больных МФ была значительно снижена чувствительность к ТМ – это свидетельствует о выраженном угнетении работы системы протеина С (APC-резистентность), что может быть ведущим патогенетическим механизмом развития гиперкоагуляционных нарушений, которые не были выявлены в стандартной постановке ТГТ без добавления ТМ. Полученные результаты требуют дополнительных исследований для изучения патогенетических механизмов развития гиперкоагуляции при МФ и способов ее коррекции для профилактики тромботических осложнений.

Заммеева Д.Б., Моторин Д.В., Бадаев Р.Ш., Бабенецкая Д.В., Ильина Н.А., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЧИСТОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ РИТУКСИМАБОМ («АЦЕЛЛБИЯ») У БОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПОВТОРНОЙ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ АЛЛОГЕННОЙ РОДСТВЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Краткое вступление: Чистая красноклеточная аплазия является нечастым, но встречающимся осложнением АВО-несовместимых трансплантаций гемопоэтических клеток.

Цель работы: Показать эффективность терапии ритуксимабом у больных с развитием ЧККА после аллогенной ТГСК.

Материалы и методы: Больная хроническим миелолейкозом (46 лет), рефрактерным к иматинибу, бластным кризом по смешанному варианту. Больной по жизненным показаниям была проведена аллогенная родственная гаплоидентичная ТГСК от сына (24 лет) с развитием первичного неприживления трансплантата, восстановлением собственного гемопоэза после буста стволовых клеток на 66-й день после алло-ТГСК. К ноябрю 2016 г. сохранялась хроническая фаза заболевания, разрешились осложнения алло-ТГСК. Проведена вторая аллогенная гаплоидентичная ТГСК со сменой донора – сын, 18 лет. У реципиента и донора выявлена большая АВО-несовместимость: O(I)Rh+ и A(II)Rh+. Приживление по лейкоцитам с +15Д, по тромбоцитам с +17Д. К 30 дню после второй аллогенной трансплантации костного мозга был достигнут полный донорский химеризм, полный молекулярный ответ по статусу основного заболевания. Без РТПХ. Сохранялась анемия 3-й степени и ретикулоцитопения, сохранялась гемотрансфузионная зависимость. В миелограмме на +30Д – резкое сужение эритроидного роста до 0,6%. Другие причины анемии были исключены. С +30Д до +90Д концентрация гемоглобина оставалась стабильным 70–80 г/л на фоне трансфузий 1 дозы в неделю. При обследовании на +4 мес сохранялась анемия 3-й степени, ретикулоцитопения. Отмечалось отсутствие смены группы крови, сохранялась O(I)Rh+ реципиента. Выявлен титр анти-А 1:2. В миелограмме – эритроидный росток 2,1%. При повторном лабораторном исследовании другие причины анемии исключены.

Сохранялся полный донорский химеризм, ПМО. При гистологическом исследовании выявлено снижение клеточности костного мозга, выраженное сужение эритроидного роста без признаков дисплазии эритропоэза – гистологическая картина чистая красноклеточная аплазия. Верифицирована ЧККА на фоне большой АВО-несовместимости. Первая линия лечения ЧККА – отмена иммуносупрессивной терапии – быстрое снижение циклоsporина А с полной отменой через 2 нед. На фоне отмены иммуносупрессивной терапии – развитие лимитированных проявлений РТПХ, не требовавших системной иммуносупрессивной терапии. Эффект от отмены ИСТ не достигнут – к +7 месяцам сохранялись проявления ЧККА. Учитывая отсутствие эффекта от отмены ИСТ, сохраняющуюся тяжелую анемию была начата 2-я линия терапии ЧККА ритуксимаб («Ацеллбия») 375 мг/м² – 4 дозы с интервалом в 1 неделю с +7 месяца.

Результаты и обсуждение: На фоне терапии ритуксимабом отмечался ретикулоцитарный криз после 3 введения. К 2 месяцам после окончания терапии ритуксимабом: показатели гемоглобина полностью нормализовались 130–140 г/л. При морфологическом и гистологическом исследовании костного мозга – расширение эритроидного роста до 36,5%. Анти-А антитела не определяются. На +12 месяцев после ТГСК (4 мес после окончания терапии ритуксимабом) сохраняются стабильные показатели гемограммы. Пациентка не получает специфической терапии. Отмечаются лимитированные проявления хронической РТПХ кожи и слизистых, не требующие иммуносупрессивной терапии.

Заключение: Повторная гапло-ТГСК со сменой донора эффективна у больных ХМЛ с бластным кризом при первичной недостаточности трансплантата. Терапия ритуксимабом является эффективным и безопасным методом лечения ЧККА после алло-ТГСК.

Захаров С.Г., Голенков А.К., Мисюрин В.А., Катаева Е.В., Барышникова М.А., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Клинушкина Е.Ф., Белоусов К.А., Финашутина Ю.П., Мисюрин А.В.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ОСНОВНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ЛИГАНДОВ ВНЕШНЕГО ПУТИ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ RFC-ТЕРАПИИ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Краткое вступление: У 23 больных с впервые выявленным хроническим В-клеточным лимфолейкозом (В-ХЛЛ) был определен уровень экспрессии генов FAS, TRAIL, TNFR2, DR4/5 и DR3 до и после проведения терапии RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан).

Цель работы: Сравнить активность генов, ответственных за реализацию внешнего пути апоптоза, у первичных больных В-ХЛЛ до и после проведения 1-го курса полихимиотерапии RFC.

Материалы и методы: Данная работа представляет собой сравнительное клиническое исследование, касающееся изучения экспрессии генов внешнего пути апоптоза, клинической характеристики и ответа на RFC-терапию у 23 больных с впервые выявленным ХЛЛ. Дизайн исследования включает в себя исходный анализ экспрессии генов FAS, TRAIL, TNFR2, DR4/5, DR3 у 23 больных, их клиническую характеристику, а также динамику экспрессии указанных генов после курса RFC через 4 дня после его завершения. Контрольную группу составили 14 здоровых людей.

Результаты и обсуждение: Согласно данным многофакторного регрессионного анализа, наибольшее влияние на эффективность терапии RFC оказал уровень экспрессии гена FAS в дебюте забо-

левания. Высокий уровень экспрессии FAS (медиана 77,17%), был ассоциирован с I–II стадией заболевания ($p = 0,0205$), меньшим количеством лимфоцитов ($p = 0,0016$), большим количеством эритроцитов ($p = 0,0159$) и большим уровнем экспрессии генов TNFR2 ($p = 0,0015$) и TRAIL ($p = 0,0053$). Исход терапии у больных с относительно низким (медиана 373%) уровнем экспрессии FAS был значимо хуже ($p = 0,026$). Большой уровень экспрессии генов FAS, TRAIL и TNFR2 свидетельствует о большей чувствительности клеток В-ХЛЛ к индукции апоптоза, что подтверждается большей эффективностью RFC-терапии.

Заключение: Таким образом, проведенное исследование показало принципиальную роль апоптоза при впервые выявленном ХЛЛ в патогенезе опухолевого роста. Результаты были получены по данным уровня экспрессии пяти генов внешних сигнальных путей и были статистически значимо связаны с основными клиническими проявлениями болезни. Активация двух ключевых генов апоптоза FAS и TRAIL под влиянием RFC-терапии сопровождалась уменьшением клинических проявлений болезни в большей степени у больных с низким уровнем экспрессии FAS.

Зверева О.Н.

МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЯ ВАЛЬДЕНСТРЕМА У НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г.Архангельск

Краткое вступление: Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), или лимфоплазмочитарная лимфома, редкое заболевание из группы парпротеинемических гемобластозов, в Архангельской области составляет 2,2% в структуре опухолей лимфатической системы.

Цель работы: Изучить эпидемиологию и демографические особенности МВ у жителей Архангельской области за 16-летний период.

Материалы и методы: По материалам Канцер-регистра по Архангельской области изучена первичная заболеваемость МВ городского и сельского населения за период с 2001 по 2016 г.

Результаты и обсуждение: За исследуемый период диагноз МВ впервые установлен у 29 пациентов в возрасте от 41 до 76 лет (медиана воз-

раста 60 лет, м:ж – 1,2:1). Наибольшее количество больных (25%) зарегистрировано в возрастной группе 61–70 лет. Средний показатель инцидентности МВ в трех крупных промышленных центрах области (Архангельск, Северодвинск, Новодвинск) составил 0,48 случаев на 100 тыс. населения и был выше, чем в среднем по области (0,35 на 100 тыс.). Отмечена тенденция к повышению уровня первичной заболеваемости с 0,23 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 0,54 на 100 тыс. населения в 2016 г.

Заключение: Уровень первичной заболеваемости МВ жителей крупных промышленных центров Архангельской области выше аналогичного среднерегionalного показателя. Отмечен рост инцидентности МВ за период с 2001 по 2016 г.

Зеркаленкова Е.А., Илларионова О.И., Лебедева С.А., Казакова А.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Тимофеева Н.М., Барышев П.Б., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Масчан М.А., Попов А.М., Ольшанская Ю.В.

ЭКСПРЕССИЯ NG2 И ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНА KMT2A ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Экспрессия нейроглиального антигена-2 (NG2) считается характерной особенностью бластных клеток при острых лейкозах с перестройками гена KMT2A (lysine methyltransferase 2A, ранее MLL). Высокая специфичность данного антигена была показана на больших когортах пациентов с острыми лейкозами всех возрастных групп, в том числе и в группе детей первого года жизни, для которых наиболее характерны перестройки KMT2A (более 80% случаев). При этом остается не до конца изученной предсказательная способность экспрессии NG2 у детей с ОЛ старше 1 года.

Цель работы: Анализ предиктивной способности экспрессии NG2 у детей с ОЛ, сравнение распределения перестроек гена KMT2A у пациентов до года и старше года с NG2-позитивными ОЛЛ и ОМЛ.

Материалы и методы: В исследование были включены 142 больных (76 мальчиков и 66 девочек) в возрасте от 1 мес до 17 лет (медиана возраста 1,5 года) с первичными острыми лейкозами с экспрессией NG2 $\geq 10\%$, из них у 86 (60,5%) больных диагностирован ОЛЛ, у 56 (39,5%) – ОМЛ. Всем пациентам выполняли стандартное кариотипирование и исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). При наличии перестройки KMT2A природу гена-партнера определяли полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (RT-PCR) и длинной инвертированной ПЦР (LDI PCR) с последующим секвенированием по Сэнгеру, а также секвенированием нового поколения с использованием реагентов NEBNext Ultra II.

Результаты и обсуждение: В целом экспрессия NG2 обладает лучшей предсказательной способностью для определения наличия

перестроек гена KMT2A в группе детей первого года жизни. Среди больных ОЛЛ в возрасте до 1 года ($n = 40$) перестройки гена KMT2A были обнаружены во всех NG2-позитивных случаях. Преобладающей перестройкой явилась $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A-AFF1$ ($n = 21$). Также были обнаружены $t(9;11)(9p21.3;q23)/KMT2A-MLLT3$ ($n = 6$), $t(11;19)(q23;p13.3)/KMT2A-MLLT1$ ($n = 4$) и ряд более редких перестроек ($n = 9$). Среди больных ОМЛ до 1 года ($n = 12$) перестройки гена KMT2A были выявлены у 10 больных (преобладающая перестройка $t(10;11)(p12;q23)/KMT2A-MLL10$; $n = 5$). Противоположная ситуация наблюдается у больных старше 1 года. С одной стороны, предиктивная способность экспрессии NG2 у этих больных хуже, чем у детей до 1 года, с другой стороны, для ОМЛ она оказалась лучше, чем для ОЛЛ. Так, у NG2-позитивных больных ОЛЛ старше 1 года ($n = 46$) перестройки гена KMT2A были обнаружены только у 26 (56%) больных. У больных ОМЛ старше 1 года ($n = 44$) перестройки гена KMT2A были обнаружены у 33 (75%). Преобладающей перестройкой в этой группе явилась $t(9;11)(9p21.3;q23)/KMT2A-MLLT3$ ($n = 16$).

Заключение: Экспрессия NG2 обладает наилучшей предсказательной способностью для определения наличия перестроек гена KMT2A в группе ОЛЛ и ОМЛ у детей первого года жизни. В то же время, для более старших больных точность прогнозирования наличия перестроек региона 11q23 по экспрессии NG2 оказалась существенно ниже.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №17-29-0605217).

Зеркаленкова Е.А., Лебедева С.А., Казакова А.Н., Солдаткина О.И., Земцова Л.В., Тимофеева Н.М., Барышев П.Б., Новичкова Г.А., Масчан А.А., Масчан М.А., Ольшанская Ю.В.

СЛУЧАЙ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С ТРАНСЛОКАЦИЕЙ T(11;16)(Q23;Q24)/KMT2A-USP10

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Ген KMT2A (lysine methyltransferase 2A, ранее MLL) вовлечен в большое количество хромосомных перестроек при острых лейкозах. К настоящему моменту для него охарактеризовано на молекулярном уровне 94 гена-партнера. Приблизительно одна треть из них вовлечена в повторяющиеся перестройки, для других же описаны только единичные случаи.

Цель работы: Определить молекулярно-биологическую природу ранее не описанной транслокации $t(11;16)(q23;q24)$.

Материалы и методы: Диагноз ОМЛ устанавливали на основании цитохимических, иммунологических и морфологических критериев. Пациенту было выполнено стандартное кариотипирование, перестройку KMT2A подтверждали флуоресцентной *in situ* гибридизацией (FISH). Природу гена-партнера определяли длинной инвертированной ПЦР (LDI PCR) с последующим секвенированием нового поколения с использованием реагентов NEBNext Ultra II.

Результаты и обсуждение: Пациент К., 13 лет, госпитализирован с анемическим, кожным геморрагическим и гиперпластическим (лимфоаденопатия, гепато-спленомегалия) синдромами. При поступлении Hb 71 г/л, лейкоциты 2,3 тыс/мкл, бластные клетки 2%, тромбоциты 59 тыс/мкл; в костном мозге 94% бластов. Установлен диагноз ОМЛ, М5а. Далее ребенок получал терапию по программе AML-BFM-2004. Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута после 2-го курса индукции («НАМ»). После 4-го курса («НАМ») проводили поддерживающую терапию. Через 2 года 1 мес после инициального диагноза в анализе крови у больного были выявлены лейкоцитоз 22,9 тыс/мкл, тромбоцитопения, бластные клетки. При полном гематологическом обследовании диагностирован первый очень ранний изолированный костномозговой рецидив ОМЛ М5а. Проводилась противорецидивная терапия (2 курса «FLAG»), однако ремиссия не была достигнута, ребенок был признан некурабельным. При стандартном кариотипировании

у больного был выявлен кариотип 46,XY,del(7)(p15),t(11;16)(q23;q24) [6]. Перестройка гена KMT2A была подтверждена методом FISH; также были исключены прогностически значимые перестройки t(4;11)(q21.3;q23)/KMT2A-AFF1 and t(9;11)(9p21.3;q23)/KMT2A-MLLT3. Исследование методом LDI PCR показало наличие in-frame химерного гена, в котором KMT2A (интрон 12) слит с новым геном-партнером USP10 (ubiquitin-specific protease 10; интрон 1). Экспрессия химерного

транскрипта KMT2A-USP10 была подтверждена методом ОТ-ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру.

Заключение: В настоящей работе мы впервые описываем новый химерный ген KMT2A-USP10, образовавшийся в результате ранее не описанной транслокации t(11;16)(q23;q24) при ОМЛ у подростка.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №17-29-0605217).

Казарина Е.В., Столяревич Е.С., Рехтина И.Г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОБРАТИМОСТИ ДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва;
ГБУЗ Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москва

Краткое вступление: Наиболее частой причиной поражения почек при множественной миеломе (ММ) является миеломная нефропатия (каст-нефропатия), которая может манифестировать с диализзависимой почечной недостаточности (ПН). Лечение ММ в сочетании с тяжелой уремией сопровождается высокой ранней летальностью и тяжелыми инфекционными осложнениями. Прогнозирование возможности почечного ответа (ПО) позволит разработать дифференцированный подход к терапии этой группы больных.

Цель работы: Выявить морфологические признаки возможности ПО у больных ММ с диализзависимой ПН вследствие миеломной нефропатии на основании морфологического исследования биоптатов почек.

Материалы и методы: В ретроспективное исследование включено 25 пациентов ММ, у которых в дебюте заболевания развивалась диализзависимая ПН вследствие миеломной нефропатии. Длительность ПН до начала противомиеломной терапии не превышала 3 мес. Пункционная биопсия почек выполнялась с диагностической целью до установления диагноза ММ. Характер повреждения почек подтвержден методом световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. Распространенность тубуло-интерстициального склероза (ТИС) и острого канальцевого некроза оценивали в процентах от площади паренхимы. Выраженность интерстициальной инфильтрации и внутриканальцевой обструкции патологическими цилиндрами оценивались полуколичественно в степенях от 1 до 3. Всем больным проведена индукционная терапия по бортезомибсодержащим программам. Гематологический ответ (ГО) и ПО оценивались по критериям IMWG.

Результаты и обсуждение: На фоне лечения ГО был достигнут у 18 (72%) больных, ПО наблюдался у 11 (44%) больных. При отсутствии ГО из 7 (28%) ни в одном случае функция почек не улучшилась. Пациенты с ГО были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 11

больных с ПО, во 2-ю группу – 7 больных без ПО. При анализе морфологических изменений в биоптатах почек было выявлено различие по распространенности ТИС. В 1-й группе медиана площади ТИС составила 45% (30–50%), что существенно меньше, чем во 2-й группе (Me 65%; 50–80%; $p = 0,001$). Распространенность острого канальцевого некроза оказалась сопоставимой в обеих группах (соответственно Me 20 и 25%; $p > 0,05$). Выраженность интерстициальной инфильтрации и внутриканальцевой обструкции статистически не различалась (в 1-й и 2-й группах χ^2 -критерий Пирсона меньше критического; $p > 0,05$). Таким образом, распространенность ТИС более 50% является основным критерием, определяющим возможность улучшения функции почек при условии ГО на противомиеломную терапию у больных с диализзависимой ПН. Методом корреляционного анализа не установлено взаимосвязи между выраженностью ТИС и внутриканальцевой обструкцией ($r = -0,26$; $p > 0,05$), а также между ТИС и интерстициальной инфильтрацией ($r = 0,08$; $p > 0,05$). Обнаружена достоверно значимая умеренная обратная связь между площадью ТИС и острого канальцевого некроза ($r = -0,45$; $p = 0,02$). Патогенез быстрого формирования ТИС у отдельных больных требует дополнительного изучения. На основании полученных данных можно полагать, что степень тубуло-интерстициальной инфильтрации и внутриканальцевой обструкции патологическими цилиндрами не являются факторами, определяющими обратимость диализзависимой ПН.

Заключение: Достижение гематологического ответа на противомиеломную терапию – необходимое условие для улучшения функции почек у пациентов с миеломной нефропатией и диализзависимой почечной недостаточностью. Выраженность тубуло-интерстициального склероза в почках – основной фактор, определяющий возможность достижения почечного ответа. При значении площади тубуло-интерстициального склероза более 50% улучшения функции почек не наблюдалось, несмотря на гематологический ответ.

Калинина Н.Ю., Бражкина Т.И., Рафикова Ю.Э., Рогачкова Е.Н., Крылова Н.Н., Акулова А.Н., Куликова Л.Н., Миронова Н.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭКУЛИЗУМАБ У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ В ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново;
ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», г. Иваново

Краткое вступление: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание крови, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии. У пациентов с комплемент-опосредованным гемолизом применяется терапия экулизумабом, который, является единственным препаратом патогенетической терапии. В клинических исследованиях и при последующем использовании препарата было показано, что применение экулизумаба у пациентов с ПНГ приводит к значительному уменьшению гемолиза, частоты тромбозов, трансфузионной зависимости и выраженности таких симптомов, как одышка, слабость и легочная гипертензия.

Цель работы: Проанализировать опыт применения экулизумаба у больных ПНГ в Ивановской области.

Материалы и методы: В отделении гематологии и химиотерапии для взрослых больных ОБУЗ «Ивановская ОКБ» наблюдаются 2больные ПНГ, диагноз установлен по результатам проточной цитометрии. Обе получают стационарно терапию препаратом экулизумаб с марта 2014 г. в стандартных дозах. Длительность терапии и наблюдения составила 45 мес.

Результаты и обсуждение: Рассмотрена динамика течения заболевания по изменениям лабораторных показателей, таких как: ЛДГ, ретикулоциты, гемоглобин. Проанализировано 17 анализов крови, которые были отобраны по временному интервалу: до начала введения препарата, анализы после введения и каждые последующие 3 мес, начиная с марта 2014 г. Исходя из полученных результатов, мы видим положительную динамику показателей, концентрация гемоглобина первой пациентки поднялась с 55 г/л до среднего показателя в 90 г/л, ЛДГ понизился с 4400 ед до среднего показателя 200 ед, ретикулоциты с 270% до среднего показателя 100%. Концентрация гемоглобина второй пациентки поднялась с 69 г/л до среднего значения 105 г/л, ЛДГ понизился с 3010 ед до среднего показателя 200 ед, ретикулоциты с 150% до среднего показателя 100%. Хотелось отметить, что значительное снижение уровня ЛДГ было зарегистрировано уже после первого введения препарата. Уровень ПНГ-клона остается высоким и на фоне лечения препаратом, однако состояние и самочувствие пациенток значительно улучшилось, утеряна зависимость от гемотрансфузий.

Заключение: Препарат экулизумаб эффективен при лечении больных ПНГ, что отмечает положительная динамика показателей крови, улучшение общего состояния пациенток и качества жизни.

Калинина Н.Ю., Бражкина Т.И., Рогачкова Е.Н., Крылова Н.Н., Акулова А.Н., Куликова Л.Н.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ СУСТАВОВФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153000, г. Иваново;
ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153040, г. Иваново

Краткое вступление: Гемофилия является одним из самых наиболее распространенных и тяжелых заболеваний, связанных с нарушением коагуляции. Недостаточность факторов свертывания сопровождается выраженными проявлениями геморрагического синдрома, одним из которых является гемартроз. Частые гемартрозы в большинстве случаев приводят к нарушению функции суставов и инвалидизации пациентов. Поэтому актуальным является профилактика и медицинская реабилитация таких больных.

Цель работы: Проведение анализа случаев лечения нарушения функции суставов у больных гемофилией методом тотального эндопротезирования.

Материалы и методы: По данным регистра в Ивановской области наблюдается 58 больных гемофилией, 53 из них страдают тяжелой формой заболевания. Все больные тяжелой формой получают заместительную терапию факторами свертывания. Проанализировали 58 больных: 53 больных гемофилией А и 5 больных гемофилией В в возрасте от 18 до 67 лет.

Результаты и обсуждение: В период с 2012 по 2016 г. 11 пациентам проведены операции по эндопротезированию суставов в отделении

реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ. Показанием для проведения оперативного вмешательства явилось нарушение функции суставов II—III степени. 9 пациентам выполнено эндопротезирование коленных суставов, из них 2 больным – и левого и правого. 3 больным – эндопротезирование тазобедренных суставов. Таким образом, у одного больного выполнено эндопротезирование трех суставов, у одного – двух суставов. Это позволило всем пациентам значительно расширить двигательный режим и улучшить качество жизни. Отметим, что после оперативного лечения в настоящее время проводится вторичная профилактика гемартрозов введением высоких доз факторов свертывания (до 360 000 МЕ в год, при стандартной дозе 240 000 МЕ).

Заключение: Одним из важных этапов реабилитации больных гемофилией при наличии нарушений функции суставов является выполнение операций по эндопротезированию суставов и проведение вторичной профилактики гемартрозов. Это позволяет пациентам расширить свой двигательный режим и улучшить качество жизни.

Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Поташникова Е.В., Аравина О.Р.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТГЕМОРАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН С ВНУТРЕННИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара;
ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6, Самара

Краткое вступление: Аномальные маточные кровотечения (АМК) у женщин позднего репродуктивного периода и в периоде менопаузы в 30% и до 72% случаев, соответственно, приводят к развитию железодефицитной анемии (ЖДА). Внутренний эндометриоз или аденомиоз – часто встречаемое заболевание у пациенток на четвертом и пятом десятке жизни, одним из наиболее частых проявлений, которого являются АМК. В позднем репродуктивном периоде у пациенток с тяжелым и среднетяжелыми степенями железодефицитной анемии вследствие аденомиоза часто рекомендуется хирургическое лечение – гистерэктомия (Адамян Л.В. и соавт., 2016). Альтернативой к гистерэктомии у пациенток с аденомиозом и ЖДА, нуждающихся в контрацепции, возможно введение внутриматочной спирали с левоноргестрел-релизинг системой (ВМС-ЛНГ, Мирена, Байер).

Цель работы: Целью нашего исследования стало оценить эффективность купирования проявлений ЖДА вследствие АМК у пациенток с аденомиозом, нуждающихся в контрацепции, после введения ВМС-ЛНГ.

Материалы и методы: Нами проводилось проспективное исследование оценки состояния 43 пациенток с диагностированным аденомиозом и ЖДА средней и тяжелой степени. Диагноз аденомиоз был установлен по данным УЗИ пациенткам накануне менструации. После

введения ВМС выполнено УЗИ (оценивали толщину эндометрия), показатели общего анализа крови, гемоглобина на 6-м и 12-м мес наблюдения. Информативность диагностических методов оценивали тестами клинической эпидемиологии (чувствительность, специфичность, точность метода), эффективность лечения – согласно стандартам доказательной медицины.

Результаты и обсуждение: Средний возраст 45 пациенток, вошедших в исследование, составил $42,3 \pm 0,8$ года. К 6 мес наблюдения аменорея, олигоменорея, кровомазание и регулярные менструальные кровотечения наблюдались у 7 (15,5%), 6 (13,3%), 28 (62,2%) и 4 (9%) соответственно, к 12 мес эти же проявления встречались у 7 (15,5%), 7 (15,5%), 28 (62,2%) и 3 (6,8%). Концентрация гемоглобина повысилась с исходно $86,7 \pm 7,9$ до $102,5 \pm 3,2$ и $120 \pm 0,8$ к 6 мес и 12 мес соответственно (среднее и стандартное отклонение), толщина эндометрия снизилась, и эти изменения были статистически значимы ($p < 0,001$).

Заключение: ВМС-ЛНГ проста в применении и обладает минимальными побочными эффектами и может рассматриваться как альтернатива гистерэктомии у пациенток, выполнивших свою репродуктивную функцию и нуждающихся в контрацепции, страдающих от клинических проявлений ЖДА на фоне аденомиоза.

Капранов Н.М., Челышева Е.Ю., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., Петрова А.Н., Шухов О.А.,
Быкова А.В., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Цыба Н.Н., Туркина А.Г.**ВЗАИМОСВЯЗЬ СУБПОПУЛЯЦИЙ НК-КЛЕТОК С УРОВНЕМ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ОТМЕМЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНАЗ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Причиной развития хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) является транслокация (9;22) в гомопозитических клетках, приводящая к неконтролируемой активности BCR-ABL1 онкокиназы. Появление препаратов, таргетно ингибирующих тирозинкиназу (ИТК) BCR-ABL1, привело к значительным успехам в терапии ХМЛ. Мониторинг остаточной болезни при ХМЛ проводится с помощью ПЦР, с определением количества BCR-ABL1. В последние годы активно изучают последствия отмены ИТК. После длительного приема ИТК и достижения полной молекулярной ремиссии у некоторых пациентов развивается ранний молекулярный рецидив (МР) после отмены ИТК. Выявление

факторов, способных предсказать развитие МР, является важной задачей, которая позволит оптимизировать протоколы, связанные с отменой ИТК.

Цель работы: Установление взаимосвязи между количеством НК-клеток и различных их субпопуляций с уровнем BCR-ABL1 p210.

Материалы и методы: В исследование включены 66 больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (BCR-ABL1 < 0,01%). Всего было проведено 103 исследования на разных сроках после отмены ИТК: в день отмены ($n = 28$), через 3 ($n = 30$), 6 ($n = 19$), 12 ($n = 14$) месяцев и других сроках ($n = 12$) после отмены ИТК. 1-я линия терапии включала иматиниб у 46 больных и нилотиб у 7 больных; 12 больных получали нилотиниб в

качестве 2-й линии терапии. Ранним молекулярным рецидивом считается выявление уровня BCR-ABL1 более 0,1% в течение полугода после отмены ИТК. С помощью проточной цитофлюориметрии определялась доля NK-клеток от всех лимфоцитов, а также соотношений различных субпопуляций NK-клеток (CD56bright+/CD16- - незрелых НК-клеток, CD56+/CD16+ - зрелых НК-клеток). В работе использовали проточный цитофлюориметр BD FACSCanto II (BD, США) и моноклональные антитела к антигенам дифференцировки, меченные флуоресцентными красителями (BD, США): CD3 FITC, CD45 APC-Cy7, CD56 PE, CD16 PerCP-Cy5.5. Уровень экспрессии BCR-ABL1 оценивали с помощью GeneXpert Dx System (Sepeid, США) и стандартной количественной RT-ПЦР с набором «АмплиСенс Лейкоз Квант М-bcr-FRT» (ИнтерЛабСервис, Россия) с пересчетом результатов в % по международной шкале (% IS). Сравнение частоты развития молекулярных рецидивов было проведено тестом Фишера, сравнение средних значений было проведено с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значимости $p < 0,05$.

Катаева Е.В., Голенков А.К., Чуксина Ю.Ю., Клинушкина Е.Ф., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Белоусов К.А., Захаров С.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА БРУТОНКИНАЗЫ ИБРУТИНИБА У РЕЦИДИВНЫХ/РЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Краткое вступление: Несмотря на большие успехи иммунохимиотерапии в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), для больных, у которых развился ранний рецидив или неуклонно прогрессирующее течение, появилась резистентность к флударабину, особенно при наличии делеции 17p-/моносомии 17 хромосомы, не было альтернативы. Появление нового препарата – ингибитора тирозинкиназы Брутона – Ибрутиниба вызвало подлинный интерес и вселило надежду для таких больных.

Цель работы: оценить клиническую эффективность Ибрутиниба у рецидивных и резистентных к предшествующей терапии больных ХЛЛ.

Материалы и методы: наблюдали 18 больных ХЛЛ (7 женщин, 11 мужчин) со II–IV стадиями по Rai, в возрасте от 45 до 69 лет, из них у 3 больных – 1-й ранний рецидив, у 5 – 2-й рецидив (2-я и 3-я линии химиотерапии –ХТ), у 4 – 3-й рецидив (4 линии ХТ), у 5 – неуклонно прогрессирующее течение (3 линии ХТ). 17 больных были резистентны к предшествующей терапии, из них у 1 больной – это была 1-я линия ХТ. Методик ХТ составила 2. Предшествующее лечение у 16 (89%) включало в себя программы с применением флударабина (RFC), а также R-CHOP,

Результаты и обсуждение: Анализ частоты развития ранних МР показал, что у больных, принимавших иматиниб – 12 (34%) 35, развивается рецидив с той же частотой, что и у больных, получавших терапию 2-й линии nilotinibом – 3 (30%) из 10 больных; $p = 0,7$. Частота развития ранних МР у 7 больных, получавших терапию nilotinibом в качестве 1-й линии терапии, составила 0% ($p = 0,1$). Все исследования были разделены на 3 группы: 63 больных, у которых не выявлен BCR-ABL; 33 больных с выявляемым BCR-ABL $< 0,1\%$ и 7 больных с молекулярным рецидивом. Было обнаружено, что у больных с МР доля незрелых CD56bright+/CD16- от всех НК-клеток была достоверно выше, чем в остальных группах ($p < 0,0094$) (рис. 1). Различий в доле НК-клеток от всех лимфоцитов, и в доле CD56+/CD16+ НК-клеток между тремя группами не обнаружено.

Заключение: Обнаруженные в нашем исследовании отличия указывают на возможную связь между долей цитокин-продуцирующих незрелых НК-клеток и уровнем BCR-ABL1 у больных ХМЛ.

BR, R-COP, R-CIb. У 8 из (44%) из 18 больных выявлена была делеция 17p13/TP53. Ме наблюдения за больными составила 10 (4–24) мес. Результаты оценивали как полную (ПР), частичную ремиссию с лимфоцитозом (ЧРЛ), стабилизацию (СБ) и прогрессирование заболевания (ПБ).

Результаты и обсуждение: Количество ответивших в группе резистентных больных составило 100%, из них у 4 (22%) из 18 – ПР, у 14 (78%) из 18 – ЧРЛ. Эффект наступал в среднем через 4–6 мес. Среди нежелательных явлений следует отметить инфекционные осложнения: обострение хронического бронхита, гайморит, которые развились у 3 (17%) больных, нейтропения III–IV степени проявилась у 8 (44%) больного, тромбоцитопения III–IV степени наблюдалась у 2 (11%) больных, потребовала трансфузии тромбоконцентрата, АИГА у 1 (0,5%) больного была купирована назначением преднизолона, у 1 (0,5%) наблюдалось поражение печени, у 1 (0,5%) на фоне перерыва в приеме препарата и прогрессирования ХЛЛ наблюдался синдром Гиена-Барре.

Заключение: Подтверждена высокая эффективность терапии Ибрутинибом у резистентных/рецидивных больных, ответ был тем лучше, чем раньше начинали лечение ингибитором тирозинкиназы.

Каторкина Е.С., Липатов И.С., Тезиков Ю.В.

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ КОАГУЛЯЦИОННОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИНДРОМА ВЕНОЗНОГО ПОЛНОКРОВИЯ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара

Краткое вступление: Одним из факторов риска прогрессирования синдрома венозного полнокровия малого таза (СВПМТ) и повышения прокоагулянтного состояния является патологический климакс, развивающийся на фоне гормонального дисбаланса. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в переходном периоде жизни часто свидетельствует о выраженной эндокринно-рецепторной дисфункции, требующей гормональной коррекции для сохранения качества жизни и превенции в последующем тяжелых метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, при проведении длительной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) повышается риск нарушений гемостаза и прогрессирования венозной недостаточности. В связи с этим, актуализированным является монопрофилактика данных нарушений реовазопротекторами.

Цель работы: Оценить эффективность применения высокоочищенного реовазопротектора диосмина для профилактики нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза и прогрессирования СВПМТ у женщин с климактерическим синдромом (КС).

Материалы и методы: В динамике МГТ обследованы 135 женщин с КС: I группу составили 72 женщины, которые через 4 мес применения МГТ получали в течение 2 мес диосмин (Флебодиа 600, Laboratoires Innothra, Франция) по 600 мг в сут; II группу – 63 женщины, получавшие только МГТ (низкодозированный комбинированный эстроген-гестагенный препарат, в состав которого входит 1 мг 17-β эстрадиола и 2 мг дроспирона). Контрольную группу составили 45 женщин аналогичной возрастной группы (от 45 до 54 лет) без проявлений КС. Обследование через 4 мес и 6 мес от начала МГТ включало: УЗИ, УЗДГ сосудов малого

таза; оценку коагуляционного звена гемостаза – активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), антитромбин III (АТIII), протеин С, нормализованное международное отношение (МНО); сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивали по максимальной амплитуде агрегации тромбоцитов (МААТ) цельной крови *in vitro* с индуктором АДФ. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Оценку риска осложнений от МГТ проводили методологическими стандартами доказательной медицины.

Результаты и обсуждение: До назначения МГТ в I и II группах СВПМТ соответствовал 2–3-й степени тяжести. Анализ результатов обследования через 4 мес МГТ показал отсутствие статистически значимых различий между I и II группами и их значимые различия с контролем. Через 6 мес МГТ: по данным УЗДГ – СВПМТ соответствовал 1–2-й и 2–3-й степени тяжести; АПТВ $29,6 \pm 2,1$ и $24,2 \pm 1,9$ с; фибриноген $3,5 \pm 0,1$ и $4,1 \pm 0,2$ г/л; ПТИ $98 \pm 1,5$ и $103 \pm 1,8\%$; АТIII $112 \pm 2,4$ и $104 \pm 2,6\%$; протеин С $108 \pm 1,9$ и $101 \pm 2,2$; МНО $1,04 \pm 0,02$ и $0,95 \pm 0,02$; МААТ $24,9 \pm 0,5$ и $32,3 \pm 0,8\%$ соответственно I и II группам. Статистически значимые различия по всем исследованным показателям свидетельствуют о вазопротекторных и нормализующих гемостаз свойствах высокоочищенного диосмина при МГТ: ЧБНЛ 2,2; 95% ДИ 1,5–2,8; ОШ 14,3; 95% ДИ 9,8–18,6.

Заключение: Применение реовазопротектора диосмина на фоне МГТ у женщин с КС значительно снижает риск нарушений коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза и прогрессирования СВПМТ, что подтверждено клинико-лабораторными данными и методологическими стандартами доказательной медицины.

Киселев И.В., Силин А.П., Капорская Т.С., Сараева Н.О., Ребриков А.Н., Петрова Л.М., Хороших О.В., Киселева Н.В., Мишарина Н.П., Пелявин Л.Я., Лавшук А.М.

ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница;
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иркутск

Краткое вступление: Использование новых препаратов, совершенствование схем лечения в последнее десятилетие позволило увеличить выживаемость, улучшить качество жизни больных гемобластомами. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) стала неотъемлемой частью в лечении различных гематологических заболеваний. Применение ТГСК в настоящее время позволяет использовать высокодозные режимы полихимиотерапии у больных множественной миеломой (ММ), достичь лучшего эффекта за счет увеличения времени до прогрессии, увеличить время без лечения больных, а в некоторых случаях является терапией «спасения».

Цель работы: Представлены результаты применения ауто-ТГСК при ММ у больных Иркутской области в ГБУЗ ИОКБ (г. Иркутск).

Материалы и методы: Представлены результаты применения ауто-ТГСК у больных ММ Иркутской области в ГБУЗ ИОКБ (г. Иркутск). За период 2006–2017 гг. ауто-ТГСК выполнена 27 больным ММ (16 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 46 до 61 года (медиана возраста 52 года). ТГСК проведена в трех центрах России: ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ (Москва) – 7 больных, клинике иммунопатологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН (Новосибирск) – 6 больных, в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург) – 6 больных. Начиная с 26.03.2016 в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ (г. Иркутск) ТГСК выполнена у 8 больных (5 мужчин и 3 женщин). У 5 больных проведена тандем-трансплантация. Диагноз ММ устанавливали на основании международных кри-

териев. У всех больных на момент установления диагноза определена II стадия заболевания. Остеодеструктивный процесс скелета (диффузно-очаговая форма) имелся у 25 больных, поражения костей (диффузная форма) не было у 2 больных. Моноклональная секреция IgG (κ-типа) выявлена у 17 больных, IgA – у 7 больных (3 – λ-, 4 – κ-типа), белок Бенс-Джонса – у 3 больных. В качестве индукционной терапии больные получали следующие режимы: VAD, PAD, VD /VCD. В качестве режима кондиционирования у всех больных использовали высокие дозы мелфалана (от 100 до 200 мг/м²).

Результаты и обсуждение: Летальных исходов, связанных с ауто-ТГСК, не было. После ТГСК полная ремиссия ММ сохраняется у 14 (51,9%) больных, время наблюдения 10–94 мес, частичная ремиссия – у 6 (22,2%), время наблюдения 1–10 мес). Прогрессия ММ отмечена у 7 (25,9%) больных; 10–131 мес); среднее время до прогрессии составило 18 мес (6–60 мес). Умерли на фоне прогрессии заболевания 3 больных (время до прогрессии после ауто-ТГСК составило 11–16 мес). Полученные результаты аналогичны таковым данным литературы.

Заключение: Таким образом, лечение больных ММ в Иркутской области в гематологическом отделении ГБУЗ ИОКБ осуществляется согласно национальным и международным клиническим рекомендациям, включая ТГСК. Эффективность ТГСК отмечена у более, чем 2/3 больных ММ; осложнений ТГСК тяжелого характера не отмечено.

Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурyleв В.В., Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С.

ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИХ РАННЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Применение современных методов лечения больных гемобластомами сопряжено с ростом частоты инфекционных осложнений. Инфекции у онкогематологических больных протекают особенно тяжело и требуют быстрой диагностики и безотлагательной этиотропной терапии.

Цель работы: Совершенствование методов ранней диагностики инфекционных осложнений.

Материалы и методы: Для изучения частоты клинических проявлений и исходов инфекций кровотока были изучены истории болезни 64 больных гемобластомами, госпитализированных в гематологической клинике ФГБУ «РосНИИГТ» ФМБА России в период с 2011 по 2015 гг., с выявленными инфекционными эпизодами, подтвержденными обнаружением патогенов в крови. Среди микроорганизмов, выявленных в крови у обследованных пациентов, преобладали грамположительные бактерии (69,2%). Инфекционный процесс у больных протекал тяжело, с развитием сепсиса в 10,5% случаев. В то же время в последние годы наблюдалось увеличение частоты грамотрицательных микробов (по нашим данным в период 2002–2013 гг. частота выявления грамотрицательных бактерий увеличилась с 23,1 до 40,2%). Такая активация грамотрицательной микрофлоры может быть связана с распространением полирезистентных штаммов. Высокая частота тяжелых инфекционных осложнений и высокая летальность послужили основанием для разработки нами ускоренного метода видовой и родовой идентификации возбудителей инфекций кровотока для начала раннего целенаправленного лечения. Для его апробации были исследованы 20 гемокультуры, полученных от пациентов, страдающих различными формами гемобластозов с инфекционными осложнениями. Все гемокультуры идентифицировали общепринятыми микробиологическими методами в соответствии с существующей нормативной документацией и разработанным нами методом на основе ПЦР-РВ (ПЦР в режиме реального времени).

Результаты и обсуждение: Суть предложенного метода ускоренной диагностики заключается в следующем: при подозрении на инфекции кровотока производится посев и культивирование крови в бактериологическом анализаторе. При наличии роста из флакона, содержащего положительную гемокультуру, отбирается проба для проведения родовой и видовой идентификации методом ПЦР-РВ с использованием специально подобранных наборов для выявления ДНК микроорганизмов, которые чаще всего выявляются в крови онкогематологических больных. Набор позволяет также проводить дополнительное тестирование на наличие карбапенемаз и определение метициллин-резистентности стафилококков. Согласно полученным данным, совпадение результатов бактериологического метода и разработанного нами метода на основе ПЦР-РВ составило 18 (90%) из 20 случаев. Из 2 дискордантных результатов в 1 случае было выявлено совпадение до уровня рода (*Staphylococcus* spp.), а на видовом уровне результаты отличались: микробиологическим методом в гемокультуре был определен метициллин-резистентный коагулазонегативный стафилококк, а методом ПЦР – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк, что было подтверждено результатами секвенирования. Важно отметить, что использование этого метода позволило сократить время видовой идентификации патогена из гемокультуры до 5–7 ч.

Заключение: Внедрение в практику разработанного метода видовой и родовой идентификации возбудителей инфекций кровотока позволяет существенно сократить время проведения анализа, которое лимитируется только стадией роста микроорганизмов в автоматическом анализаторе, а процесс видовой и родовой идентификации патогенов с использованием ПЦР-РВ занимает не более 5–7 ч, в то время как для идентификации патогена в положительном флаконе обычными микробиологическими методами требуется не менее 48 ч.

Кислицына М.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Горячева С.Р., Сорокина Т.В., Моисеева Т.Н., Савченко В.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЛИГОНУКЛЕОТИДА DSP30 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АБЕРРАНТНОГО КАРИОТИПА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: ХЛЛ – гетерогенное заболевание по патогенезу и клинической картине. Важнейшим фактором прогноза ХЛЛ являются хромосомные нарушения. При FISH характерные aberrации (делеции 13q14, 11q23, 17p13 и +12) выявляются у 80% больных. Изменения кариотипа, выявляемые при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) не ограничиваются этими aberrациями. Комплексный кариотип (КК) является независимым неблагоприятным прогностическим фактором при ХЛЛ, сравнимым с наличием del17p13. Опухолевые клетки ХЛЛ имеют низкий митотический индекс, использование стандартных митогенов (LPS и TPA) незначительно увеличивает частоту выявления aberrантного кариотипа, и в большинстве случаев комплексного кариотипа при FISH выявляется делеция 17p13. Было показано иммуностимулирующее влияние на деление клеток ХЛЛ олигонуклеотида DSP30 в сочетании с интерлейкином 2 (IL-2).

Цель работы: Оценить эффективность олигонуклеотида DSP30 в сочетании с IL-2 при культивировании клеток крови больных ХЛЛ для выявления aberrантного кариотипа.

Материалы и методы: В исследование включено 50 больных ХЛЛ (34 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 35 до 86 лет (Me 57 лет), наблюдавшихся с марта 2016 г. по ноябрь 2017 г., из них 31 больной до начала терапии, 19 – в прогрессии на терапии. Всем больным выполнено СЦИ (47 выполняли 2 серии культур с DSP30+IL-2 и LPS+TPA; 3 – только с DSP30+IL-2) и FISH с ДНК-зондами для выявления трисомии 12, делеций 13q14, 11q23/ATM и 17p13/p53.

Результаты и обсуждение: При культивировании с DSP30+IL-2 митозы получены у 44 (88%) больных: нормальный кариотип – у 6 (12%), из них у 3 больных при FISH выявлена делеция 13q14; aberrантный кариотип – у 38 (76%); КК – у 13 (26%). Делеция 17p в кариотипе выявлена у 7 больных, из них у 6 в субклонах выявлены сбалансированные и несбалансированные транслокации с потерей гена p53 по результатам

FISH и моносомия 17. Из 13 больных с КК del17p при FISH выявлена у 5 больных. У 8 больных с КК без del17p выявлены различные хромосомные нарушения, у 5 больных присутствовала делеция 11q. При культивировании с LPS+TPA митозы получены у 39 (83%) больных. Нормальный кариотип выявлен у 23 (49%) больных, но у 16 из них при культивировании с DSP30+IL-2 были выявлены aberrации. В культуре с LPS+TPA у 7 больных aberrации были выявлены только в одном митозе, при этом в культуре с DSP30+IL-2 они были выявлены в среднем в 60% метафаз, что позволило доказать их клональную природу. Aberrантный кариотип выявлен только у 16 (34%) больных, КК – у 6 (13%) больных. Показано достоверное различие между количеством митозов с хромосомными аномалиями, полученными при культивировании с DSP30+IL-2 и LPS+TPA ($t = 2,47; p = 0,05$). В группе больных до начала терапии КК выявлены у 5 (16%) из 31, в то время как в группе больных с резистентным и рецидивирующим течением – у 9 (47%) больных.

Заключение: При культивировании клеток ХЛЛ с DSP30+IL-2 частота выявления aberrантного кариотипа и КК более чем в 2 раза выше, чем при использовании стандартной комбинации LPS+TPA. При СЦИ показано, что перестройки локуса 17p13 с потерей гена p53 представлены не только делециями, но и транслокациями с делецией, которые выявляются в субклонах и требуют подтверждения FISH. При культивировании с DSP30+IL-2 в составе КК делеция 17p выявляется менее чем в половине случаев. Таким образом, выполнение СЦИ больным ХЛЛ с использованием при культивировании олигонуклеотида DSP30 с IL-2 не заменяет FISH, но является важным методом исследования, позволяющим выявлять дополнительные хромосомные aberrации, которые представляют интерес для дальнейшего изучения, и, что особенно важно, выделять группу больных неблагоприятного прогноза с комплексными нарушениями для разработки терапевтической тактики.

Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Березина О.В., Башарова Р.Р., Агакишиев М.М., Гришанова А.Ю., Воронина Е.В., Перепечаева М.Л.

ЦИТО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕМОПОЭЗА ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМАХ

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Городской гематологический центр ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», г. Новосибирск; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск

Краткое вступление: Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) представляют собой самую многочисленную группу лимфопролиферативных заболеваний. Проблема повреждения костно-мозгового кроветворения на фоне опухолевой прогрессии НХЗЛ уже не одно десятилетие находится в энциентре пристального внимания гематологов, онкологов, гемопатологов и молекулярных биологов. Многочисленные описания развития гематологических синдромов при неходжкинских лимфомах свидетельствуют, что появление признаков повреждения гемопоэза нередко возникает задолго до клинической манифестации прогрессирующей неоплазии. При этом нарушения кроветворения имеют морфологические признаки неэффективного кроветворения, схожие с таковыми при первичном миелодиспластическом синдроме. В исследованиях последних лет сформирована достаточная база данных, позволяющая утверждать, что некоторые микроРНК влияют на активность стволовых клеток костного мозга и программу дифференцировки миелокариоцитов. Особенно высока роль в этом процессе таких микроРНК как miR155 и miR223, оказывающих значительное участие в патогенезе опухолевой прогрессии злокачественных лимфом.

Цель работы: Изучить уровень miR155 и miR223 в костном мозге первичных пациентов с В-мелкоклеточными неходжкинскими лимфомами и соотнести эти данные с наличием и степенью выраженности признаков миелодисплазии нелимфоидных ростков гемопоэза.

Материалы и методы: Методом РТ-ПЦР с использованием Taqman зондов нами изучены уровни внеклеточной микроРНК (miR155 и miR223), выделенной с помощью фенол-хлороформной экстракции из костного мозга 14 больных первичным В-клеточным хроническим лимфолейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов (фенотип В-ХЛЛ)

(45% мужчин и 55% женщин). Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК был применен показатель ΔCt . По мазкам костного мозга методом световой микроскопии у этих пациентов оценена цитоморфология клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков костного мозга на предмет выявления признаков вторичной миелодисплазии (по классификации ВОС). Средний возраст обследованных пациентов составил $58,5 \pm 10,7$ года.

Результаты и обсуждение: По уровню экспрессии тестируемых микроРНК пациенты разделились на две подгруппы: 1-я подгруппа ($n = 5$) – с высокими показателями значений ΔCt , где они составили для miR155 – $343,1 \pm 50,8$, для miR223 – $27,09 \pm 18$; 2-я подгруппа ($n = 9$) отличалась низкими ΔCt -значениями: для miR155 – $23,9 \pm 9,9$, для miR223 – $3,26 \pm 1,25$. При микроскопии мазков костного мозга у больных 1-й подгруппы было выявлено наличие цитоморфологических признаков дизэритропоэза (макроцитоз, диссоциация созревания, 2-ядерные формы эритрокариоцитов), в 3 случаях из 5 отмечена гипогрануляция и пельгероидность нейтрофилов. Особенно выраженные изменения цитоморфологии эритрона обнаружены при одновременном сочетании высоких показателей ΔCt miR155 и miR223. В подгруппе с низкими уровнями тестируемых микроРНК цитоморфологических изменений элементов нелимфоидных ростков костного мозга не выявлено.

Заключение: Таким образом, в результате проведенного пилотного исследования было показано наличие взаимосвязи между нарушениями баланса эпигенетических маркеров костного мозга и развитием цитоморфологических признаков вторичной миелодисплазии миелокариоцитов у больных В-мелкоклеточными неходжкинскими лимфомами.

Ковынев И. Б., Таирова С.А., Семиренко С.И., Агакишиев М.М., Березина О.В., Поспелова Т.И.,
Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Травин М.А., Михно И.П., Мезит Е.В., Колесникова М.А.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ, ДИАГНОСТИРУЕМЫХ В Г. НОВОСИБИРСКЕ И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск;
Новосибирский городской гематологический центр ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница№2», Новосибирск

Краткое вступление: Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) представляют собой самую многочисленную группу лимфо-пролиферативных заболеваний. Классификация ВОЗ (2016 г.) в современные критерии диагноза злокачественных лимфом включает молекулярно-генетические маркеры, отражающие ключевые звенья патогенеза опухоли – часто мишени для таргетной терапии. Последнее резко повышает значимость цитогенетического и молекулярно-генетического исследования опухоли уже в дебюте заболевания. В то же время частота встречаемости аномалий генома в опухолевом субстрате НХЗЛ у первичных пациентов в различных регионах России изучена недостаточно.

Цель работы: Изучить структуру молекулярно-генетических аномалий у первичных больных неходжкинскими злокачественными лимфомами, диагностируемыми в г. Новосибирске и Новосибирской области.

Материалы и методы: Изучали данные заключений по гистоморфологическому, цитогенетическому и молекулярно-генетическому исследованию биопсийных материалов 20 первичных больных НХЗЛ, диагностированных в Городском гематологическом центре г. Новосибирска и в гематологическом отделении ОКБ НСО. Во всех случаях диагноз устанавливали на основе морфологического и иммуноморфологического исследования. В качестве основного метода использовали флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) с применением программно-микроскопного комплекса (Nikon 90i (Япония), Lucia (Чехия) и молекулярных зондов к наиболее значимым для НХЗЛ аномалиям генома: ДНК-пробы: LSI BCL2(18q21), LSI BCL6(3q27), LSI MALT1(18q21), LSI C-MYC(8q24), IGH (14q32), TRA/D (TCRA) (14q11) Dual Color, LSI IGH/MYC/CEP8 t(8;14)(q24;q32), LSI IGH/BCL2 t(14;18)(q32;q21), LSI IGH/CCND1 t(11;14)(q13;q32) (Abbott) P53(17p13.1), ATM(11q22.3), MYB(6q23.3), 13q14.3 (DLEU1) Deletion Probe (CytoCell), Chromosome

12 Alpha Satellite Probe (CytoCell). Результаты рутинной цитогенетики соотносились с данными FISH-исследования.

Результаты и обсуждение: Среди обследованных было 45% женщин и 55% мужчин. Средний возраст пациента равен $52,3 \pm 9,7$ года (диапазон 42–65 лет). 18 (90%) больных имели В-клеточный иммунофенотип, 2 (10%) составили Т-клеточные лимфомы. Диффузной В-ККЛ было 3 (25%) больных, В-мелкоклеточными лимфомами 13 (65%). У 70% верифицированы различные аномалии генома опухоли. В подгруппе иффузной В-ККЛ у 2 больных найдена перестройка с вовлечением локусов генов BCL-6 (3q27.3), E2A(19p13.3), у 1 больного -0 делеция гена p53(17p13.1), у 1 больного – гена IGH(14q32.33), что совпало с данными цитогенетики. В группе В-мелкоклеточных лимфом у 1 больного обнаружены комплексные изменения кариотипа с вовлечением 1, 2, 4, 11, 12, что подтверждено FISH-анализом: выявлена делеция локуса гена P53(17p13.1) и трисомия 12. У 2 больных обнаружена изолированная делеция локуса гена P53 (17p13.1). В клинической картине у всех 3 больных этой подгруппы отмечено рефрактерное, прогрессирующее течение. У 1 больного обнаружена делеция локуса гена ATM (11q22.3), у 1 больного – перестройка 20 хромосомы, у 2 больных – трисомии 3, 8, 17, 18 хромосом. В подгруппе MALT-лимфом маргинальной зоны селезенки у 2 больных найдена делеция локуса гена DLEU1(13q14).

Заключение: Отмечена высокая корреляция данных цитогенетического исследования и FISH-анализа, подтверждена диагностическая ценность молекулярно-генетического исследования для выявления рефрактерности лимфомы к программной химиотерапии, уточнения диагноза и прогноза. В перспективе очевиден высокий потенциал FISH-исследования для определения показаний к таргетной терапии, что важно для повышения эффективности лечебно-диагностической помощи при НХЗЛ в регионах России.

Колесникова М.А., Сенькова А.В., Березина О.В., Овчинников В.С., Агакишиев М.М., Поспелова Т.И., Зенкова М.А.

ЗНАЧЕНИЕ WST-ТЕСТА И ИММУНОФЕНОТИПА БЛАСТНЫХ КЛЕТОК КАК СПОСОБА ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К ДАУНОРУБИЦИНУ IN VITRO ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск;
ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск;
Городской гематологический центр города Новосибирска, Новосибирск

Краткое вступление: Одной из причин неэффективности ПХТ является наличие первичной резистентности опухолевого клона к цитостатическим препаратам. В данном исследовании оценена возможность постановки WST1-теста (далее WST-теста) в качестве скринингового метода с использованием в качестве материала не только периферической крови, но и костного мозга. В исследовании оценено значение фенотипа бластных клеток в формировании ответа на цитостатическую терапию.

Цель исследования – определение чувствительности к даунорубину опухолевых клеток, выделенных из периферической крови и костного мозга больных ОМЛ, с помощью WST-теста на этапе первичной диагностики заболевания, оценка иммунофенотипа бластных клеток, а также сопоставление полученных результатов с клинико-гематологическим ответом данных пациентов на проводимую им цитостатическую терапию.

Материалы и методы: В исследование, проведенное на базе Городского гематологического центра, было включено 54 пациента с диагнозом острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) (26 мужчин и 28 женщин), средний возраст $49,8 \pm 13,5$ года. У всех больных диагноз был подтвержден лабораторными и инструментальными исследованиями, входящими в стандарт обследования больных ОМЛ. Лейкозные клетки, выделенные из периферической крови и костного мозга пациентов путем центрифугирования через LSM, высаживали на планшет в количестве от 50 тыс. до 200 тыс. клеток на лунку и инкубировали в течение 72 ч в присутствии различных концентраций даунорубина (от 0 до 2 мкМоль). По окончании инкубации к клеткам добавляли раствор WST (Water-soluble Tetrazolium) – тест, который позволяет на спектрофотометре определить гибель (чувствительность) 50% опухолевых клеток к цитостатическим

препаратам. Иммунофенотипирование опухолевых клеток проводилось с помощью стандартных методик. Для оценки чувствительности опухолевых клеток к даунорубину *in vitro* с учетом его концентрации была разработана следующая шкала: 1 балл – от 0 до 0,25 мкМоль (сильная чувствительность); 2 балла – от 0,25 до 0,5 мкМоль (средняя чувствительность); 3 балла – более 0,5 мкМоль (резистентность). Для оценки связи показателей использовали тест ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение: У больных первичным ОМЛ (диагнозы были поставлены первично при поступлении) была обнаружена умеренная корреляционная связь между ответом на терапию и чувствительностью опухолевых клеток к даунорубину ($r = 0,52; p \leq 0,05$), умеренная корреляционная связь между ответом на терапию и экспрессией опухолевых клетками некоторых Т-клеточных маркеров, наличие которых отражает aberrантный иммунофенотип (наличие маркеров Т-ОЛЛ на клетках ОМЛ) и является неблагоприятным прогностическим признаком при ОМЛ: CD2 ($r = 0,32; p \leq 0,05$), CD3 ($r = 0,44; p \leq 0,05$), CD5 ($r = 0,57; p \leq 0,05$); корреляционная связь между ответом на терапию и маркерами незрелости: слабая связь с HLA-DR ($r = 0,13; p \leq 0,05$) и умеренная связь с TdT ($r = 0,40; p \leq 0,05$), слабая корреляционная связь между ответом на терапию и миелоидным маркером CD117 ($r = 0,25; p \leq 0,05$).

Заключение: Таким образом, бластные клетки больных первичным ОМЛ, оказавшихся резистентными к цитостатической терапии, обладали aberrантным иммунофенотипом и экспрессировали маркеры незрелости, а бластные клетки больных, ответивших на лечение и вышедших в ремиссию, не экспрессировали CD-маркеров, относящихся к факторам неблагоприятного прогноза и агрессивного течения заболевания.

Кондратьева Ю.А., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Нарейко М.В., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Арутюнян Н.К., Гальцева И.В., Дроков М.Ю., Савченко В.Г.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ МОЛОЖЕ 40 И СТАРШЕ 60 ЛЕТ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Множественную миелому (ММ) принято считать заболеванием старшей возрастной группы (медиана возраста на момент установления диагноза около 70 лет), однако среди больных ММ встречаются больные моложе 40 лет. По данным исследования, проведенного American Society of Clinical Oncology (2010 г.), включающего 10 549 больных ММ, более 53% пациентов были старше 60 лет и всего лишь 3% составляли больные моложе 40 лет. Мы изучили клинико-лабораторные особенности в дебюте заболевания, а также оценены параметры выживаемости у больных ММ моложе 40 и старше 60 лет.

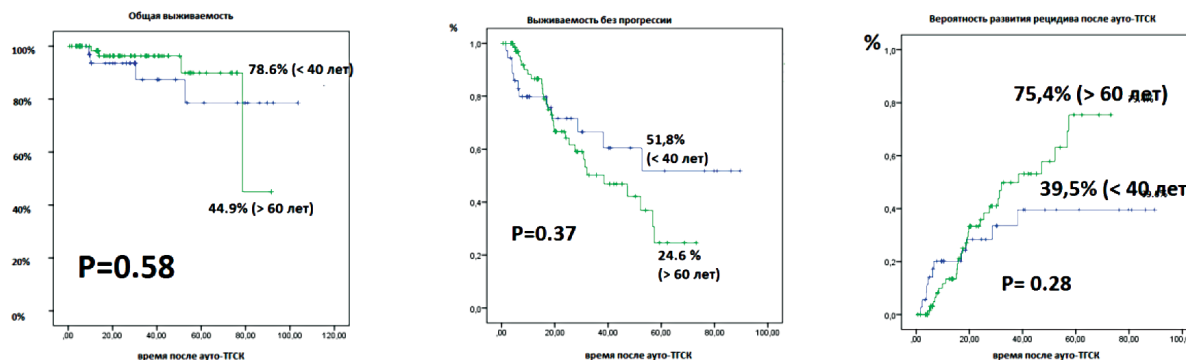
Цель исследования – ретроспективная оценка клинико-лабораторных данных и параметров выживаемости больных ММ в разных возрастных группах.

Материалы и методы: В исследование включены 106 больных ММ (63 женщин и 43 мужчин), которые с апреля 2007 г. по июнь 2017 г. были госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ для выполнения ауто-ТГСК. Больных разделили по возрастным группам: моложе 40 лет (от 23 до 40 лет, медиана 36 лет) ($n = 36$) и старше 60 лет (от 60 до 66 лет, медиана 62 года) ($n = 70$). Индукционная терапия включала курсы VAD (у 5 больных) и бортезомибсодержащие курсы. Мобилизацию ГСК выполняли с помощью циклофосфана и Г-КСФ. Предтрансплантационное кондиционирование включало мелфалан 140–200 мг/м². При оценке клинико-лабораторных данных в дебюте заболевания учитывалось содержание плазматических клеток в костном мозге, тип парапротеина, степень иммунодефицита, концентрация б2-микроглобулина, уровня ЛДГ, альбумина, общего белка, наличие CRAB

синдрома, стадия по Durie–Salmon, ISS. Далее определяли эффективность индукции и показатели ОВ и ВБП после ауто-ТГСК (см. таблицу).

Результаты и обсуждение: При сопоставлении клинико-лабораторных параметров удалось отметить, что некоторые показатели достоверно различались в зависимости от возраста больных. Так в группе старше 60 лет чаще выявлялся парапротеин А, заболевание сопровождалось 2–3-компонентным иммунодефицитом, чаще определялась II стадия по D-S и ISS; миеломная нефропатия диагностировалась реже у старшей группы, однако содержание креатинина в крови при этом было значительно выше, чем у молодых больных (медиана 1082 мкмоль/л против 376 мкмоль/л). По остальным клинико-лабораторным параметрам значимых различий не выявлено. В результате проведенной индукционной терапии частота достижения значимого противоопухолевого ответа (ПР+ОХЧР) была практически одинаковой у молодых и старших больных, однако у больных моложе 40 лет ПР была получена достоверно в большем числе случаев (52% против 30%), в то время как у больных старше 60 лет чаще отмечали ОХЧР (37% против 18%). На рисунке представлены кривые выживаемости и вероятности развития рецидива после ауто-ТГСК у больных ММ в зависимости от возраста. Хотя все изучившиеся показатели были лучшими у больных моложе 40 лет, чем у больных старше 60 лет, отмеченные различия оказались недостоверными.

Заключение: В группе больных в возрасте от 23 до 66 лет, не выявлено достоверных различий результатов высокодозного трансплантационного лечения в зависимости от возраста моложе 40 и старше 60 лет.



Вероятность выживаемости больных ММ после ауто-ТГСК.

a – общей; б – без прогрессии; в – рецидива.

Конова З.В., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

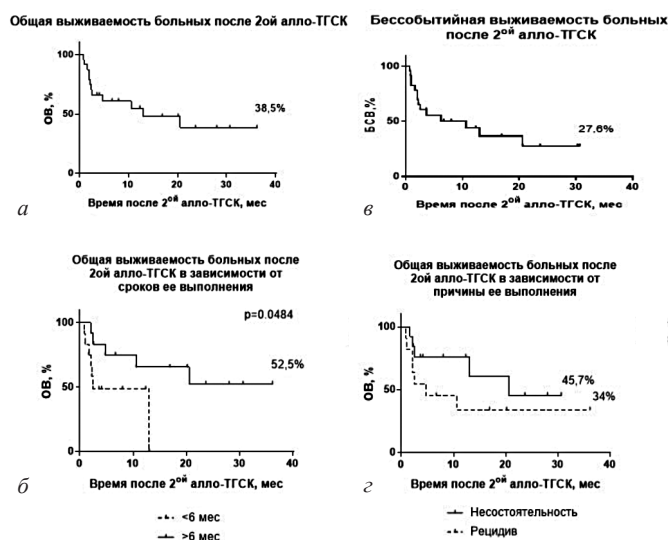
Краткое вступление: Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) давно стала стандартом терапии большинства гемобластозов. Однако алло-ТГСК не всегда оказывается эффективной. Основными причинами неудач этого метода терапии являются: рецидивы заболевания и несостоятельность трансплантата. В этих случаях одним из вариантов терапии может рассматриваться проведение повторной алло-ТГСК. Мы проанализировали 24 случая повторных алло-ТГСК, выполненных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с ноября 2012 по июнь 2017 г.

Цель работы: Оценить эффективность, сроки проведения, а также влияние смены донора на результаты 2-й алло-ТГСК.

Материалы и методы: В наше исследование включены 24 больных (12 мужчин и 12 женщин), страдающих злокачественными заболеваниями системы крови: 14 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), 4 больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ),

3 больных миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ), 3 больных миелодиспластическим синдромом (МДС), которым была проведена повторная алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Медиана возраста больных 32 (18–56) года. У 11 больных показанием для проведения повторной трансплантации были рецидивы заболевания, у 13 – несостоятельность трансплантата. Половине больных ($n = 12$) повторная алло-ТГСК была выполнена менее чем через 6 мес после первой. Выживаемость и кумулятивная вероятность рассчитаны по методу Каплана–Майера. За события мы принимали рецидив, отторжение и смерть больного. Сравнение выживаемости в группах выполняли с помощью теста log-rank. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение: После повторной алло-ТГСК у 3 больных была констатирована несостоятельность трансплантата, у 3 – рецидив заболевания. Общая летальность составила 61,5%, 9 из 12



Общая (а) и бессобытийная выживаемость (б) больных после повторной алло-ТГСК, ОВ в зависимости от временного интервала между проведением 1-й и 2-й алло-ТГСК (в) и ОВ больных ретрансплантированных в связи с несостоятельностью или рецидивом после 1-й алло-ТГСК (г).

больных умерли в первые 100 дней после трансплантации в ремиссии вследствие инфекционных осложнений или накопленной токсичности, смерть 3 больных наступила в более поздние сроки, в связи с прогрессивным течением у больных после повторной алло-ТГСК составила 13,05 и 10,59 мес соответственно. При этом 3-летняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 38,5 и 27,6% (см. рисунок, а, б). Значимые различия в ОВ у больных с более длительным (более 6 мес) интервалом выявлены между 1-й и 2-й алло-ТГСК. Медиана продолжительности жизни у больных, которым была выполнена повторная трансплантация более, чем через 6 мес после 1-й алло-ТГСК, составила 20,59 мес, тогда как при меньшем временном интервале – лишь 2,49 мес ($p = 0,0484$), при этом ОВ составила 52,5 и 0% соответственно (см. рисунок, в). В большинстве случаев повторную трансплантацию в короткие сроки выполняли по жизненным показаниям, в связи с первичным неприживлением трансплантата, часто на фоне инфекционных осложнений. Однако, 3-летняя ОВ больных после 2-й алло-ТГСК в связи с несостоятельностью трансплантата, оказалась несколько выше, чем у больных, ретрансплантированных по поводу рецидива заболевания (45,7% против 34%) (см. рисунок, г). Смена донора не оказала значимого влияния на ОВ и БСВ больных.

Заключение: На сегодняшний день 2-я алло-ТГСК все чаще используют в случае неудачи 1-й алло-ТГСК, позволяя достичь 30–40% 3-летней выживаемости больных. Однако высокая летальность, связанная с лечением, остается нерешенной проблемой. Необходимы дальнейшие клинические исследования, совершенствование режимов кондиционирования, противовирусной и противогрибковой профилактики, дальнейшей иммуносупрессивной терапии, а также профилактики повторного неприживления трансплантата.

Коржова С.М., Ковригина А.М., Джулакян У.Л.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ СЕЛЕЗЕНКИ НА МАТЕРИАЛЕ ТРЕПАНОБИОПТАТОВ КОСТНОГО МОЗГА НА ДООПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В-клеточные лимфомы селезенки составляют до 97% от всех лимфом селезенки, представлены первичными и вторичными лимфомами с широким спектром нозологических форм, нередко со сходной морфологической картиной.

Цель работы: Разработать критерии диагностики первичных В-клеточных лимфом селезенки на дооперационном этапе при исследовании трепанобиоптатов костного мозга.

Материалы и методы: Исследованы трепанобиоптаты костного мозга и операционный материал селезенки у 119 больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ с клиническим диагнозом «лимфома селезенки» за период с 2013 по 2016 г., медиана возраста 58 лет (24–80 лет), соотношение мужчин 1:1,2, размер селезенки в наибольшем измерении составили 14–46,6 см. Проведен сравнительный анализ трепанобиоптатов костного мозга, полученных на дооперационном этапе, и операционного материала селезенки у 119 больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ с помощью морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) методов исследования с использованием расширенной панели антител, детальной оценкой гистолопографии, морфологии и иммуногистоархитектоники лимфоидной инфильтрации костного мозга, с учетом клинико-лабораторных, инструментальных данных обследования больных.

Результаты и обсуждение: В-клеточные лимфомы селезенки диагностированы у 112 (94,1%) из 119 больных, из них у большинства

– у 63 (56%) из 112 больных диагностирована ЛСМЗ (соотношение мужчины:женщины 1:2,3; медиана возраста 58 лет (от 27 до 80 лет). В группе пациентов с установленным диагнозом ЛСМЗ по операционному материалу селезенки при морфологическом исследовании трепанобиоптатов на дооперационном этапе лимфомное поражение было диагностировано в 82,5% наблюдений, нозологическая форма ЛСМЗ установлена у 57%, причем в этих наблюдениях преобладал нодулярно-интерстициальный характер лимфоидной инфильтрации (53,8%). У 32 (50,8%) из 63 больных ЛСМЗ на дооперационном этапе проведено иммуногистохимическое исследование на материале трепанобиоптатов, из них в 75% наблюдений в костном мозге визуализируется диагностически значимое внутрисосудистое расположение В-клеток в виде «чепочек». Чувствительность морфологического метода диагностики составила 0,8. ЛСМЗ диагностирована у 56% больных В-клеточными лимфомами селезенки. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов костного мозга у больных лимфомами селезенки являются высокоинформативными диагностическими методами.

Заключение: Исследование трепанобиоптата костного мозга с помощью морфологического и иммуногистохимического методов является важным этапом алгоритма обследования на дооперационном этапе в целях раннего установления нозологии и разработки адекватной лечебной тактики при лимфомах селезенки.

Королева Д.А., Звонков Е.Е., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Бидерман Б.В., Галстян Г.М., Беляева А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА TP53, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: При многофакторном анализе было показано (С. Eskelund и соавт., 2017), что только наличие мутации гена TP53 (10% от всех случаев) оказывает значимое влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость больных ЛКМ, нивелируя значение остальных традиционных факторов прогноза (международный прогностический индекс (MPI), бластоидный вариант морфологии, высокий уровень экспрессии Ki-67, наличие делеции 17p13/TP53, CDKN2A и др). В группе с мутацией гена TP53 медиана общей и беспрогрессивной выживаемости составила 1,8 и 0,9 года, в сравнении с TP53–немутированными случая-

ми – 12,5 и 8,2 года соответственно. Терапия TP53 мутированных форм пока не разработана.

Цель работы: Продемонстрировать клинический случай успешного лечения лимфомы из клеток мантии с мутацией гена TP53.

Материалы и методы: Больная К., 45 лет. Дебют заболевания в январе 2016 г. – массивная спленомегалия (323 × 103 мм), генерализованная лимфаденопатия, инфильтрация склер, поражение костного мозга, лейкомиазация (WBC 50,3 × 10⁹/л), тромбоцитопения 20 × 10⁹/л. Выполнена спленэктомия. Верифицирован диагноз лимфомы из клеток

мантии – t(11;14), del 17p13/TP53 и 13q14. В опухолевых клетках костного мозга и селезенки была выявлена мутация гена TP53 в начале 5-го экзона (с.377A>G, р.Тур126Сус). При проведении различных схем ПХТ (R-ЕРОСН, R-ВАС, R-ВАС + карбоплатин, ибрутиниб, обинутузумаб, леналидомид, бортезомиб) удалось достичь только частичного ответа. В октябре 2016 г. была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) от неродственного HLA-совместимого донора. Из осложнений – реакция «трансплантат против хозяина» с поражением пищеварительного тракта 4-й степени, пневмококковый сепсис, тромбо-

тическая микроангиопатия (ТМА), гемолитико-уремический синдром (ГУС).

Результаты и обсуждение: На + 11-й месяц после алло-ТКМ при иммунофенотипировании костного мозга минимальная резидуальная болезнь не определяется. При мониторинге молекулярного химеризма примеси ДНК реципиента нет.

Заключение: Несмотря на интенсивную ПХТ и таргетную терапию, алло-ТКМ остается пока единственным эффективным методом терапии больных ЛКМ с мутацией гена TP53.

Королева О.М., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.П., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Попова Н.Н., Конова З.В., Сидорова А.А., Усикова Е.В., Савченко В.Г.

ВЛИЯНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОГО ХОЗЯЙСКОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ В КОСТНОМ МОЗГЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСФУЗИЕЙ ЛИМФОЦИТОВ ДОНОРА В АПЛАЗИИ ПОСЛЕ КУРСА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Трансфузия лимфоцитов донора (ТЛД) у больных с рецидивом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одной из терапевтических опций, позволяющих достигнуть ремиссию заболевания, только в 20–48 % случаев. В нашей работе мы проанализировали влияние резидуального донорского кроветворения в костном мозге на эффективность химиотерапии с последующей трансфузией лимфоцитов донора у больных с рецидивом ОМЛ после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы: Оценить влияние резидуального донорского кроветворения в костном мозге на эффективность химиотерапии с ТЛД у больных с рецидивом ОМЛ после алло-ТГСК.

Материалы и методы: В исследование были включены 25 больных ОМЛ, которым алло-ТГСК была выполнена в ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ в период с 2008–2016 гг. У всех больных в различные сроки после алло-ТГСК развился рецидив основного заболевания, медиана составила 4,3 (2–109) мес. Детальная характеристика больных представлена в таблице. С целью лечения рецидива всем больным была выполнена хи-

миотерапия с последующей ТЛД в дозе 1×10^7 CD34⁺/кг + IL-2 в период аплазии на 7 и 14-й дни после проведения противорецидивного курса («7+3» – 18, Flag-ida – 2, Азацитидин – 4, МДЦ – 1).

Результаты и обсуждение: Больных разделили на две группы в зависимости от резидуального донорского химеризма. Частота достижения ремиссии у больных, у которых на момент рецидива выявлялось более 50% собственного кроветворения была значимо ниже, чем в группе больных с менее 50% собственного кроветворения, 27,3% против 71,4%, что являлось статистически достоверным ($p = 0,028$). Также на достижение ремиссии влиял такой показатель, как процент бластных клеток в костном мозге ($p = 0,025$). Сроки развития рецидива после алло-ТГСК, как и остальные параметры не оказывали значимого влияния на частоту достижения ремиссии.

Заключение: Таким образом, если у больного в момент рецидива более 50% хозяйского кроветворения, преимущественно за счет опухолевого клона, то с большей вероятностью такой терапевтический подход как, проведение химиотерапии с последующей ТЛД не будет эффективным. Для таких больных с рецидивом ОМЛ после алло-ТГСК следует искать новые клинические опции.

Кострома И.И., Жернякова А.А., Балашова В.А., Запеева И.М., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Четкин А.В., Грицаев С.В.

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК АУТОТРАНСПЛАНТАТА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

Краткое вступление: Одним из принципиальных условий эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является быстрое и надежное приживание трансплантата, которое в свою очередь зависит от количества ГСК в трансплантате и их репопулятивного потенциала. Оптимальным признается содержание 3–4 $\times 10^6$ /CD34⁺-клеток/кг в трансплантате. В то же время данные литературы и результаты собственного исследования свидетельствуют о снижении количества CD34⁺ в ауто-трансплантате больных множественной миеломой в случае предпочтительности леналидомидом и использовании винорелбина в составе режима мобилизации. Возможность использования ауто-трансплантата с субоптимальным количеством CD34⁺ клеток при усилении режима кондиционирования посредством добавления к мелфалану дополнительных лекарственных средств неизвестна.

Цель работы: Оценить влияние возраста, предшествующей терапии (отсутствие или указание в анамнезе на предшествующий мобилизации прием леналидомидом) и состава режима мобилизации (циклофосфан или винорелбин) на репопулятивный потенциал ауто-трансплантата, оцениваемый по количеству отдельных видов колониеобразующих клеток и их суммарному объему.

Материалы и методы: Проанализированы результаты изучения колониеобразующей способности клеток продукта афереза 58 больных ММ. Для мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь использованы 2 режима, включающие циклофосфан 3 г/м² в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и винорелбин 30 мг/м² в комбинации с Г-КСФ. $1,0 \times 10^5$ миелокариоцитов из заготовленной клеточной взвеси помещали в 1,0 мл полной среды MethoCult H4435 (Stem cell Technologies, Vancouver B.C., Канада) и культивировали в течение 14 дней. Подсчитывали бурстобразующие эритроидные (БОЕ-Э), гранулоцитарные (КОЕ-Г), гранулоцито-макро-

фагальные (КОЕ-ГМ), макрофагальные (КОЕ-Мак) и мультилинейные колонии (КОЕ-ГЭММ), а также суммарное количество всех колоний. В случае заготовки трансплантата в течение двух последовательных дней использовали данные культурального исследования клеточного продукта первого сеанса лейкоцитафереза

Результаты и обсуждение: Медиана возраста больных составила 53 года (от 26 до 67 лет). В возрасте 60 лет и старше было 12 (20,7%) больных. Варианты миеломы IgG, IgA, Бенс-Джонса, IgD и несекретирующая были диагностированы соответственно у 33, 16, 7, 1 и 1 больного соответственно. Леналидомид в индукционном периоде применили 17 (29,3%) больных. У всех больных на момент инициации мобилизации был диагностирован один из вариантов ответа. Циклофосфан и винорелбин в качестве мобилизующего агента получали 38 (65,5%) и 20 (34,5%) больных соответственно. Медиана количества БОЕ-Э, КОЕ-Г, КОЕ-ГМ, КОЕ-Мак и КОЕ-ГЭММ составила 200 (50–), 182,5 (15–330), 7,5 (0–40) и 6 (0–105) колоний соответственно. Общее количество колоний варьировало от 125 до 600, медиана 380,5. Не обнаружено значимых различий в содержании отдельных колоний и их общего числа между группами больных, выделенных по возрасту (до 60 лет и 60 лет и старше), приему леналидомидом или его отсутствию в лечении, а также виду режима мобилизации (циклофосфан и винорелбин). Тем самым следует предположить, что снижение количества CD34⁺ в ауто-трансплантате после приема леналидомидом и назначения винорелбина не сопряжено с их повреждающим воздействием на репопулятивный потенциал ГСК ауто-трансплантата.

Заключение: Ауто-трансплантат с субоптимальным содержанием CD34⁺-клеток в ауто-трансплантате (около 2×10^6 /кг) может быть использован при проведении Ауто-ТГСК с усиленным режимом кондиционирования.

Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В., Запорева И.М., Тиранова С.А., Сельцер А.В., Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Четкин А.В., Грицаев С.В.

ВЛИЯНИЕ ЛЕНАЛИДОМИДА, НАЗНАЧАЕМОГО В ИНДУКЦИОННОМ ПЕРИОДЕ, И ИНТЕНСИВНОСТИ РЕЖИМА МОБИЛИЗАЦИИ НА ОБЪЕМ ЗАГОТОВЛИВАЕМЫХ CD34⁺-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

Краткое вступление: Сроки восстановления кроветворения после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) зависят от количества заготовленных ГСК, суррогатным маркером которых выступает экспрессия поверхностного антигена CD34. Предполагается, что количество и репулятивный потенциал ГСК, мобилизованных из костного мозга в периферическую кровь, зависят от вида и интенсивности предшествующей терапии, а также от цитостатического препарата, используемого в составе режима мобилизации.

Цель работы: Определить прогностическую значимость леналидомида, назначаемого в домобилизационном периоде, и вида режима мобилизации (циклофосфан, винорелбин) на количество CD34⁺-клеток в аутотрансплантате больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ результатов заготовки аутотрансплантата у 68 больных ММ. Использованы 2 режима мобилизации. Один с внутривенным назначением циклофосфана в дозе 3 г/м² (45 больных). Другой с применением винорелбина, вводимого внутривенно в дозе 35 мг/м² (23 больных). Предшествующий заготовке трансплантата прием леналидомида был у 21 больного, из них у 14 использован режим мобилизации с винорелбином и у 7 с циклофосфаном. Подсчет количества CD34⁺-клеток проводили в 4-цветном анализе на лазерном проточном цитометре Cytomics FC 500.

Результаты и обсуждение: Число неудачных мобилизаций с количеством CD34⁺-клеток менее $2 \times 10^6/\text{кг}$ зафиксировано у 5 больных. Не установлено значимого различия в клеточном составе трансплантата в зависимости от возраста и иммунологического варианта ММ. Выявлена

тенденция к снижению содержания CD34⁺-клеток в трансплантате больных ММ, ранее принимавших леналидомид: $4,1 \times 10^6/\text{кг}$ (0,27–23,29) $\times 10^6/\text{кг}$ против $6,76 \times 10^6/\text{кг}$ (0,58–29,13) $\times 10^6/\text{кг}$ у больных, не получавших леналидомид ($p = 0,066$). Обнаружено значимо большее количество CD34⁺-клеток (медиана) в продукте лейкоцитафереза, заготовленного после назначения циклофосфана в комбинации с Г-КСФ: $6,8 \times 10^6/\text{кг}$ (0,53–29,13) $\times 10^6/\text{кг}$ против $3,96 \times 10^6/\text{кг}$ (0,27–9,66) $\times 10^6/\text{кг}$ при применении винорелбина с Г-КСФ ($p = 0,022$). Установлено, что вариант режима мобилизации ($p < 0,05$) и количество CD34⁺-клеток в 1 мкл периферической крови в день первого сеанса лейкоцитафереза ($p < 0,05$) ассоциированы с клеточностью аутотрансплантата. Учитывая комбинированный состав использованных режимов мобилизации (цитостатик + Г-КСФ), а также обнаруженный мобилизационный приоритет циклофосфана, промежуточные дозы которого, как известно, позволяют преодолеть негативное влияние предшествующей терапии, высказано предположение, что снижение клеточности аутотрансплантата у больных ММ, получавших леналидомид, обусловлено применением винорелбина в составе режима мобилизации.

Заключение: Полученные данные позволяют рассматривать комбинацию винорелбина с Г-КСФ в качестве режима выбора для мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь у больных ММ, которым планируется выполнение одиночной ауто-ТГСК. Для мобилизации ГСК у больных, активно предлеченных леналидомидом, более оправданным представляется использование промежуточных доз циклофосфана с Г-КСФ.

Красикова П.С., Ионова Т.И., Кучма Г.Б., Никитина Т.П., Цыба Н.Н., Туркина А.Г.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

Областная клиническая больница, Оренбург;

Международный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург;

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В настоящее время доказана высокая эффективность ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), что привело к существенному повышению выживаемости больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Длительная терапия ИТК позволяет достигать глубоких молекулярных ответов, открывая для этой категории пациентов возможность прекращения терапии и наблюдения без лечения. С другой стороны, при многолетнем лечении не исключается развитие отдаленных побочных эффектов, ухудшающих качество жизни (КЖ) больных. Таким образом, актуальным является исследование факторов, влияющих на КЖ.

Цель работы: Оценить КЖ у больных ХМЛ при длительной терапии ИТК.

Материалы и методы: В исследовании КЖ участвовали 125 больных ХМЛ, из них 101 больной из Оренбургской области и 24 больных, наблюдавшихся в Гематологическом научном центре. Все больные получали терапию ИТК 1, 2-й или 3-й линий не менее 12 мес. Больных разделили на 3 группы по виду ответа на терапию: оптимальный ответ (уровень BCL-ABL < 0,1%) – 68 больных (Оренбургская обл. + ГИЦ); предупреждение (BCL-ABL 0,1–1%) – 17 больных; неудача терапии (BCR-ABL \geq 1%) – 40 больных. Все пациенты заполняли опросники RAND SF-36, и EORTC QLQ C30, для оценки уровня тревожности – шкалу ZARS. Полученные результаты были зафиксированы в специально разработанной базе данных, содержащей основную социально-демографическую и клиническую информацию. Изучались показатели КЖ и уровень тревожности у больных ХМЛ в зависимости от медико-социальных аспектов, наличия сопутствующей патологии, токсичности. Сравнивались показатели КЖ у больных ХМЛ с оптимальным ответом и с неудачей терапии, а также в динамике через 6 и 12 мес по сравнению с исходными значениями.

Результаты и обсуждение: По результатам парных сравнений у больных с оптимальным ответом показатели физического, ролевого фи-

зического и социального функционирования, а также показатели боли и психического здоровья выше, чем у больных с предупреждением или неудачей терапии; интегральный показатель качества жизни (ИПКЖ) выше у больных с оптимальным ответом. Показатели КЖ в группе больных, имеющих хроническую патологию, по большинству шкал опросников были ниже, чем в группе без хронической патологии. В группе пациентов, имеющих проявления токсичности, показатели КЖ ниже, чем в группе без проявлений токсичности, по большинству шкал опросника; статистически значимые различия между группами выявлены по шкале физического и социального функционирования, психического здоровья и ИПКЖ. При исследовании КЖ в динамике в группе больных с оптимальным ответом, через 6 месяцев выявлено ухудшение физического функционирования, жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и ИПКЖ, а также улучшение общего здоровья по сравнению с исходными показателями. Через 12 мес терапии установлено дальнейшее ухудшение физического функционирования, ролевого физического функционирования и ИПКЖ по сравнению с исходными показателями, но улучшение по шкале жизнеспособности. В группе с неудачей терапии статистически значимое ухудшение КЖ через 6 мес после начала наблюдения выявлено по всем шкалам, кроме боли и психического здоровья, а также по ИПКЖ ($p < 0,001$); данная тенденция сохранялась через 12 мес. Существенные различия в уровне КЖ у больных, проживающих в городе и сельской местности, не выявлены. У всех пациентов значения уровня тревожности находились в пределах нормы.

Заключение: По результатам исследования выявлена зависимость КЖ от уровня минимальной остаточной болезни, а также снижение показателей КЖ у пациентов, имеющих сопутствующую патологию и проявления токсичности. Токсичность лечения также явилась значимым фактором, влияющим на показатели КЖ при исследовании в динамике.

Красильникова А.Е., Котова Е.С., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА И ПОЛНОСТЬЮ ТРАНСРЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Сочетанное применение триоксида мышьяка и полностью трансретиновой кислоты для лечения острого промиелоцитарного лейкоза, увеличивая процент достижения полных ремиссий (более 90%), значительно снизило количество тяжелых инфекционных осложнений, сопряженных с использованием цитостатических препаратов.

Цель работы: Оценка эффективности и токсичности протокола АТО и АТРА.

Материалы и методы: С сентября 2014 г. по декабрь 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено лечение с использованием триоксида мышьяка и АТРА у 12 больных (7 женщин и 5 мужчин) с впервые установленным диагнозом ОПЛ. Медиана возраста 30,5 (22–63) лет. К группе высокого риска было отнесено 3 (25%) больных, к группе низкого/промежуточного риска – 9 (75%) больных. Лечение проводили препаратом Arsenox (Индия) по протоколу F.Lo Coco (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1300874>), ввоз незарегистрированного препарата по разрешению Минздрава России, полученного после решения консилиума, этического комитета и подписи информированного согласия.

Результаты и обсуждение: У всех больных был подтвержден диагноз ОПЛ методом FISH исследования со специфическими зондами к химерному гену PML-RARa; химерный транскрипт PML-RARa выявлен у 11 (91,7%) обследованных больных: Vcr-1 у 4 (36,4%); Vcr-2 у 1 (9,1%); Vcr-4 у 5 (45,5%) больных, у 1 больного молекулярное исследование не проводили. Дифференцировочный синдром, возникший в первые 7 дней терапии, констатирован у 6 (50%) боль-

ных, во всех случаях проводилось лечение дексаметазоном. Следует отметить, что на фоне терапии АТО + АТРА наблюдалось развитие значительного лейкоцитоза от $20,7$ до $71,2 \times 10^9/л$. Введение идарубина с циторедуктивной целью было выполнено у 3 (25%) больных. В период индукции инфекционные осложнения отмечались у 7 (63,6%) больных, удлинении интервала QT у 1 (8,3%) больного, печеночная токсичность (повышения трансаминаз) у 6 (50%) больных. Медиана длительности индукционного курса 30 (28–32) сут. Необходимо подчеркнуть значимое снижение гематологической токсичности и частоты инфекционных осложнений в ходе индукции в сравнении с терапией по протоколу AIDA. Ранняя летальность составила 8,3%, 1 больная из группы высокого риска, диагноз которой был установлен на фоне беременности, скончалась в первые дни курса ХТ, в результате тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений. Полная ремиссия заболевания достигнута у 11 (91,7%) больных в ходе индукционного курса терапии, 1 больной умер в ремиссии в результате несовместимого с жизнью органического поражения головного мозга, развившегося на фоне геморрагического инсульта, диагностированного в дебюте ОПЛ. Медиана срока достижения ремиссии составила 28 (18–32) сут. Молекулярная ремиссия достигнута у 4 (40%) после 1-го курса индукции, у 6 (60%) после 1-го курса консолидации. Всем больным после достижения полной ремиссии проводили 4 курса консолидации АТО и АТРА.

Заключение: Таким образом, лечение ОПЛ с использованием триоксида мышьяка и АТРА, характеризуется высокой эффективностью, малой токсичностью.

Кробинец И.И., Минеева Н.В., Богданова И.О., Четкин А.В.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРЯМОГО АНТИГЛОБУЛИНОВОГО ТЕСТА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ

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

Краткое вступление: Аутоантитела к эритроцитам являются главной причиной гемолиза у пациентов с аутоиммунными гемолитическими анемиями, а также могут осложнять течение основного заболевания у больных гемобластозами и другими заболеваниями. Для выявления аутоантител чаще используется прямой антиглобулиновый тест (ПАГТ), позволяющий с определенной долей вероятности определить классы иммуноглобулинов (Ig) и компоненты компонента, присутствующие на поверхности эритроцитов. Положительный ПАГТ является одним из критериев для диагностики иммунных гемолитических анемий.

Цель работы: Проведение анализа результатов ПАГТ у пациентов с различными заболеваниями, сопровождаемыми анемией.

Материалы и методы: Материалом для исследования являлись образцы крови 1327 пациентов с анемией, проходивших лечение в РосНИИГТ с 2013 по 2016 гг. и условно разделенных на группы: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА); хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ); множественная миелома (ММ); пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ); другие злокачественные заболевания системы кроветворения; патология гемостаза; гепатиты. Возраст пациентов от 5 до 90 лет. Аутоантитела определяли прямой реакцией Кумбса в гелевых картах.

Результаты и обсуждение: Положительный результат в ПАГТ получен у 141 пациента, у которых были выявлены моноспецифические IgG-антитела, компоненты компонента С3 и сочетания различных классов антител с С3. У 53% больных АИГА выявлены аутоантитела, из них у 35% моноспецифические IgG, у 31% – IgG+С3, у 21% – только С3. Также были обнаружены сочетания IgG+IgM+С3, IgM+С3. В 1,7% случаев выявлены IgG+IgA. У 27,5% больных ХЛПЗ ПАГТ был положительным, и чаще выявляли моноспецифические IgG (26,7%) или IgG в сочетании с компонентами компле-

мента С3 (30%). У 21 больного ММ ПАГТ был положительным, и 95% выявленных антител были представлены IgG. У 100% больных ПНГ ПАГТ был положительным только для С3. В группе пациентов, страдающих другими заболеваниями системы кроветворения, аутоантитела выявлены у 6,3% обследованных и представлены в основном IgG (76,5%). В группе пациентов с нарушением гемостаза ПАГТ был положительным в 2,1% случаев. У 4 из 7 больных гепатитами ПАГТ оказался положительным, из них у 2 были выявлены IgM в сочетании с С3. Положительный результат ПАГТ не всегда ассоциирован с гемолизом. В нашем исследовании гемолиз наблюдался в 53,2% случаев. У больных АИГА гемолиз наблюдался в 100% случаев, у 23,3% больных ХЛПЗ, у 19,1% больных ММ. Патогенез АИГА при ММ неясен. Существует гипотеза о том, что значительные иммунные нарушения могут способствовать выработке аутоантител против антигенов эритроцитов. У всех обследуемых больных ПНГ был гемолиз. ПНГ – орфанное заболевание, поэтому в исследование вошли только 3 больных. Среди пациентов с другими заболеваниями системы кроветворения признаки гемолиза отмечены в 17,6% случаев. У пациентов с нарушением гемостаза положительный ПАГТ не был ассоциирован с гемолизом. Гемолиз у больных гепатитами отмечен в 1 случае, что связано с развитием внепеченочных проявлений при гепатитах. Сила реакции в ПАГТ оценивалась на +4+2, и сила реакции на +4 не всегда свидетельствовала о наличии гемолиза, и только у больных АИГА сила реакции коррелировала с гемолизом.

Заключение: Наше исследование показало, что положительные результаты ПАГТ не всегда свидетельствуют об аутоиммунном патогенезе анемии и не всегда ассоциированы с гемолизом. Только комплексная оценка клинической картины с результатами ПАГТ позволяет провести диагностику заболевания.

Кузьяева А.А., Шмидт А.В., Кувшинов А.Ю., Гарифуллин А.Д., Чубукина Ж.В., Сельцер А.В., Балашова В.А., Грицаев С.В., Запорева И.М., Волошин С.В., Чечеткин А.В., Абдулкадыров К.М.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕМИЕЛОСУПРЕССИВНОГО МЕТОДА МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Краткое вступление: В качестве подготовительных режимов перед сбором ГСК стандартно используются миелосупрессивные режимы мобилизации с преимущественным использованием циклофосфана в дозе от 1,5 до 6 г/м² + филграстим 10 мкг/кг с 4 дня мобилизации. По данным группы исследователей из университета Берна (Швейцария) использование немилосупрессивных химиотерапевтических агентов (винорелбин, гемцитабин) для мобилизации у больных множественной миеломой (ММ) сравнимо по эффективности со стандартными методами, снижая при этом количество осложнений.

Цель работы: Изучение показателей клинической эффективности мобилизации ГСК с использованием схемы «Винорелбин + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор» у больных ЛПН.

Материалы и методы: У 25 больных ЛПН, из них у 18 больных множественная миелома (ММ), у 7 больных лимфома Ходжкина, в фазе ремиссии заболевания после 1–3-й линий терапии проведена первичная мобилизация ГСК. Использовался режим: винорелбин 35 мг/м² в/в 1-й день + филграстим 10 мкг/кг п/к ежедневно с 4-го дня мобилизации. Аппаратный аферез ГСК с использованием автоматических аферезных систем (Cobe Spectra, Haemonetics MCS+, Spectra Optia) с 8-го дня мобилизации.

Результаты и обсуждение: У 96% больных максимальный уровень CD34⁺-клеток отмечался на 8-й день мобилизации, медиана 278

(23–420) в 1 мкл. Уровень лейкоцитов в периферической крови на 8-й день составил от 5 до 46,2 × 10⁹/л (медиана 34,2 × 10⁹/л). Первый день афереза проведен на 8-й день мобилизации у 24 (96%) больных. За 1-й день достаточное количество ГСК было заготовлено у 80% больных – от 2 до 22,3 × 10⁶/кг CD34⁺-клеток (медиана 5,8 × 10⁶/кг). У 20% больных потребовалось проведение 2-го сеанса афереза. У них суммарно заготовлено от 2,14 до 8,54 × 10⁶/кг CD34⁺-клеток (медиана 5,78 × 10⁶/кг). Не было зарегистрировано ни одного случая «пустого сбора». В период мобилизации не было отмечено случаев гематологической токсичности глубже 1-й степени. Минимальный уровень нейтрофилов – 1,8 × 10⁹/л, тромбоцитов – 80 × 10⁹/л. Гепатотоксичности, нефротоксичности, инфекционных и геморрагических осложнений не отмечалось. Токсический флебит – у 2 больных. У 3 больных ММ зафиксировано усиление бортезомиб-ассоциированной сенсорной нейропатии, максимум 2-й степени. У 50% больных отмечались оссалгии. Количество койко-дней затраченных на мобилизацию составляло от 9 до 11 дней (медиана – 9).

Заключение: Работа по изучению немилосупрессивных режимов мобилизации при различных ЛПН представляется перспективной в плане снижения частоты «пустых сборов», сокращения затрат на заготовку ГСК, снижения риска развития осложнений.

Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Дибиргаджиев И.Г., Чабаева Ю.А., Паровичникова Е.Н.

КОМПЛЕКСНАЯ СИСТЕМА РЕГИСТРАЦИИ И УЧЕТА БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Краткое вступление: Популяция больных заболеваниями системы крови представляет разнородную (гетерогенную) когорту, отличающуюся многообразием нозологических форм, их вариантов, переходных состояний с трансформацией из одной нозологической формы в другую, наследственных и приобретенных, групп синдромов с признаками, определяющими особенности мониторинга, но с другой стороны – это централизованно «управляемая» группа, так как курируют профильных больных довольно ограниченное число специалистов – врачей-гематологов в определенных медицинских организациях.

Цель работы: Краткая аннотация разработки и создания централизованной платформы регистрации, учета и мониторинга витального статуса больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы: Часть больных нуждаются в длительном, зачастую пожизненном лечении и/или наблюдении, поэтому важным для оценок отдаленных результатов терапии является прослеживаемость их витального статуса и связанных событий. Для комплексного управления целевой популяцией явно недостаточно статистических эпидемиологических оценок, полученных на выборках пациентов и/или разработанных моделей. Экономически нецелесообразно для управленческих задач проводить отдельные выборочные популяционные исследования. Поэтому для эффективного управления целеобразна полная тотальная перепись целевой популяции больных и регистрация каждого нового случая заболевания.

Результаты и обсуждение: Часть медико-социальных вопросов требует индивидуального подхода в виде поголовных перечней для решения налоговых и страховых задач, контроля закупок и расходования дотаций, обеспечения лекарственными препаратами. Централизованные хранилища информации и баз данных с защищенными каналами, сбора и ввода информации легче обезопасить от несанкционированного входа. Создание платформы привлекает возможностью

выполнения научно-исследовательских задач: перепись с регистрацией всей популяции больных может служить основой популяционных и клинических исследований с фармако-экономическими и страховыми расчетами, статистическим анализом, фискальными и логистическими задачами. Принципы системы мониторинга гематологических больных с пожизненной прослеживаемостью статуса пациентов и оценкой долгосрочных результатов терапии могут быть использованы и для других, популяций, например, доноров компонентов крови и костного мозга. Комплексная система регистрации пациентов заболеваниями системы крови включает: отсутствие селекции с тотальным учетом; обеспечение движения от пассивной регистрации к активному учету, процедуры наблюдения/диспансеризации с мониторингом статуса; взаимодействие с медицинскими организациями 3 уровня в соответствии с категориями учета первичной регистрации, окончательной верификации диагноза, госпитализации и включения в клинические протоколы с наблюдением.

Заключение: Популяционная регистрация (регистр) – это не медицинские информационные системы (МИС), не электронная история болезни, не система сбора данных для клинического исследования. С системой регистрации, учета и мониторинга тесно связана научно-методическая задача создания системы кодирования статистических групп заболеваний с начальным этапом в виде разработки программы конструктора-классификатора. Опыт нозологических гематологических регистров продемонстрировал необходимость в единой кодировке нозологических форм диагнозов в четком соответствии с современными классификациями. Система регистрации, учета и мониторинга больных заболеваниями системы крови является единой платформой для пациентов разными нозологическими формами, но с дополнительными информационными блоками для дифференцированного учета различных нозологических характеристик и особенностей форм заболеваний.

Ладыгина Е.А., Гаврилина О.А., Зарубина К.И., Басхаева Г.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

МОНИТОРИНГ КОНЦЕНТРАЦИИ НОРМАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ПРОТОКОЛАХ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Инфекционные осложнения влияют на тактику химиотерапии больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). Развитие гипогаммаглобулинемии (ГГ), с которыми в том числе связан иммунодефицит и развитие инфекционных осложнений, изучено у пациентов с хроническим лимфолейкозом, особенно, которым проводится терапия моноклональными антителами. У больных ОЛЛ распространенность и клиническая значимость ГГ изучена недостаточно.

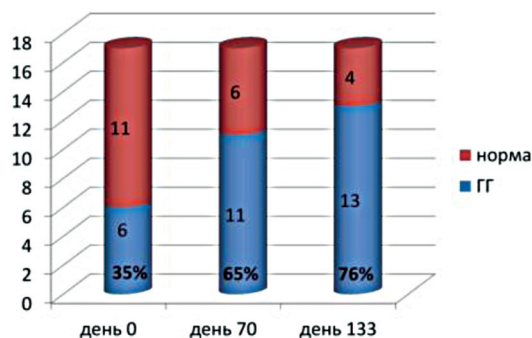
Цель работы: Изучить частоту детекции ГГ у больных ОЛЛ до начала специфической терапии и на терапии по различным протоколам ОЛЛ (ОЛЛ-2016, ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012, терапия В-зрелых ОЛЛ). Определить значение ГГ в развитии инфекционных осложнений на различных этапах терапии ОЛЛ.

Материалы и методы: С декабря 2016 по декабрь 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ обследованы 17 больных (11 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 22 до 65 лет (медиана возраста 33 г) с диагнозом ОЛЛ, из них 8 больных В-ОЛЛ (в том числе 1 больной Ph+ ОЛЛ), 8 больных Т-ОЛЛ, 1 больной бифенотипический ОЛЛ. ОЛЛ, протекающие с гиперлейкоцитозом у 2, с нейрорлейкемой у 2, с экстрамедуллярным поражением у 9, с цитогенетическими аномалиями у 8 больных. На протоколе ОЛЛ-2016 было 11 больных, из них 1 больная снята с протокола и переведена на терапию блинатумомабом, ОЛЛ-2009 старше 55 лет – 2 больных, ОЛЛ-2012 – 1 больной, протокол терапии В-зрелых ОЛЛ – 3 больных. Всем больным выполнено иммунохимическое исследование крови исходно в 0 день, и в динамике на +70 день и +133-й день химиотерапии. Оценивали концентрацию иммуноглобулинов в крови (IgG, IgM, IgA). ГГ считали снижение хотя бы одной из фракций ниже нормального уровня.

Результаты и обсуждение: Исходно, до начала лечения ГГ выявляла у 6 (35%) больных, из них у 1 больного отмечена вирусная инфекция (*h. labialis*), в связи с чем ему выполнена инфузия человеческого иммуноглобулина. На +70 й день протокола ГГ зарегистрирована у 11 (65%) больных, из них у 5 больных она наблюдалась исходно. ГГ сопровождалась развитием вирусных инфекций у 4 (36%) из 11 больных: *h. labialis*,

h. genitalis, инфекции, ассоциированные с HHV-6 и CMV. Заместительную терапию препаратами донорского иммуноглобулина выполняли на этом этапе лечения у 4 больных. К концу 3-й консолидации (+133-й день) частота диагностики инфекционных осложнений и потребность в заместительной терапии иммуноглобулинами увеличилась. ГГ отмечена у 13 (76%) больных, из них у 10 она уже определялась ранее. У 5 (38%) из 13 больных отмечено развитие инфекционных осложнений: герпес-вирусная инфекция ЦНС, генерализованная герпесвирусная инфекция, *h. genitalis*; 8 (61%) из 13 проводили в/в инфузии иммуноглобулинов.

Заключение: У больных ОЛЛ исходно и во время терапии на различных протоколах выявляли ГГ, что коррелирует с развитием инфекционных осложнений, в частности вирусных инфекций. Было подтверждено, что при отсутствии заместительной терапии иммуноглобулинами отмечается нарастание ГГ и развитие клинически значимых инфекционных осложнений, требующих коррекции донорским иммуноглобулином. Исследование мониторинга ГГ и ее значения продолжено.



Лазарева О.В., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Куликовский А.А., Тищенко И.А., Галайко М.А., Сендерова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милютин Г.И., Гаврилова Л.В., Дашеева Е.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В МЕЖДУНАРОДНОМ ПОПУЛЯЦИОННОМ ИССЛЕДОВАНИИ EUTOS, POPULATION-BASED STUDY

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва; Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко ОАО РЖД; Областная клиническая больница г. Иркутск; Областная клиническая больница г. Пермь; Городская клиническая больница г. Пермь; ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров; Областная клиническая больница г. Брянск; Областная клиническая больница г. Саранск; Областная клиническая больница г. Чита; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Краткое вступление: Популяционное исследование ELN European Treatment and Outcome Study of CML (EUTOS, Population-Based Study) – первое проспективное неинтервенционное исследование, проведенное среди взрослых больных Ph+ и/или BCR/ABL1+ хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в Европе, итоги которого были подведены в 2015 г. В России исследование было пролонгировано и полученные данные проанализированы в ноябре 2017 г.

Цель работы: Охарактеризовать результаты терапии и выживаемость больных ХМЛ, принимавших участие в международном популяционном исследовании (EUTOS, Population-Based Study).

Материалы и методы: Характеристика больных ХМЛ представлена на основании данных, собранных Российской исследовательской научной группой ХМЛ в рамках международного проекта ELN EUTOS в Европе (изучение результатов лечения ХМЛ). В исследование были включены 197 больных с впервые установленным Ph+ ХМЛ в период с 01.10.2009 по 31.12.2012 старше 18 лет из 6 регионов РФ: Мордовии, Кирова, Перми (2 центра), Брянска, Иркутска и Читы. Соотношение мужчин/женщин – 50,7%/49,3%; медиана возраста 50 (от 18 до 82) лет; медиана возраста мужчин – 44 (18–82) года, женщин – 53 (21–82) года ($p < 0,05$). Диагностированы фазы: ХФ; ФА; БК: 93,4%; 6%; 0,6% больных соответственно.

Результаты и обсуждение: В качестве 1-й линии терапии ИТК 1-го и 2-го поколения были назначены 193 (98%) больным: из них 187 (97%) иматиниб в дозе 400 мг/сут (93% больных в ХФ) и 600 и 800 мг/сут в ФА и БК (6 и 1% соответственно); 6 (3%) – нилотиниб по 300 мг 2 раза в сутки. Медиана времени до начала ИТК составила 0,65 мес (0,2–6,75 мес). Лечение НУ без последующего назначения ИТК получили 4 (2%) больных. Смена терапии на 2–3-ю линию ИТК проведена у 22 (12%) из 193 больных в основном из-за неэффективности лечения. Непереносимость отмечалась в единичных случаях. При медиане наблюдения 69 (1–95) мес живы и продолжают лечение 141 (71,5%) больной: 1-ю линию ИТК – 118 больных, 2+3-ю линию ИТК – 16 больных. Оптимальный ответ (критерии ELN 2013) на проводимой терапии достигли 92 (65%) больных; «предупреждение» – 15 (10%) больных; неудача в лечении отмечается у 34 (25%) больных. За весь период терапии ИТК 1-й линии были получены ответы: ПЦО достигли 81,6% больных; к 12 и 18 мес ПЦО достигли 50 и 68% больных соответственно. Медиана времени достижения ПЦО составила 11,8 (2,1–62,4) мес. Всего БМО на 1-й линии ИТК достигли 61%; частота БМО к 12 мес составила 34%. Медиана времени достижения БМО составила 19,8 мес. Глубокий МО (BCR-ABL < 0,01% IS) достигли 44% больных; медиана времени достижения глубокого МО (BCR-ABL < 0,01% IS) составила 35 мес. Общая выживаемость (ОВ) больных

в ХФ (173 больных) к 7 годам составила 78%, в ФА+БК (20 больных) к 5 годам – 39%. На сегодняшний день умерли 47 больных: смерть, связанная с ХМЛ – у 28 (60%) больных, смерть от причин, не связанных с ХМЛ – у 15 (32%) больных, после алло-ТКМ – у 1 больной; у 3 из 4 больных, не получавших ИТК – причина смерти связана с лейкозом.

Заключение: В результате проведенного наблюдательного популяционного исследования в пролонгированные сроки, по сравнению с об-

щей Европейской группой, представлено описание когорты достаточно молодых больных без факторов селекции, что характеризует реальную популяцию больных ХМЛ в России. Необходимо отметить, что динамика достижения ответов на проводимое лечение ХМЛ несколько снижена, что связано с качеством мониторинга на поздних сроках наблюдения. Показатели ОВ также несколько ниже, по сравнению с данными Европейских групп.

Лепков С.В., Суборцева И.Н., Зейналова П.А., Тумян Г.С., Семенова А.А., Кокосадзе Н.В., Коломийцев О.А., Рябухина Ю.Е., Купрышина Н.А., Эттингер О.А., Борисовская С.В., Урванцева О.М., Иващенко Р.А., Никитин И.Г.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, Москва

Краткое вступление: Реактивация вируса гепатита В (HBV) является серьезным, а в ряде случаев жизнеугрожающим, осложнением, которое возникает у пациентов, получающих химиотерапию. Проведение таргетной терапии (ритуксимаб) в монорежиме или в сочетании с полихимиотерапией при В-клеточных лимфомах является фактором высокого риска реактивации HBV. Пациенты с разрешившейся инфекцией HBV, у которых в крови определяется поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), имеют вероятность реактивации HBV > 80%, а фатальная печеночная недостаточность не является чем-то необычным для этой категории больных.

Цель работы: Изучить возможности противовирусной терапии у больных лимфомами при реактивации гепатита В при химиотерапии.

Материалы и методы: В исследовании были включены 53 больных злокачественными лимфомами, у которых с 2002 по 2016г в процессе терапии лимфомы произошла реактивация гепатита В. Мужчин и женщин было 1:1. Возраст больных от 19 до 82 лет (медиана 35 лет). Среди них было 11 больных лимфомой Ходжкина, 42 больных неходжкинской лимфомой их них 18 больных индолентной формой и 24 агрессивной. Реактивация гепатита В у 47 (89%) больных развилась после 4–6 курсов. У 6 больных реактивация вируса гепатита В развилась после окончания лечения в течении 3 мес. Во время реактивации гепатита В уровень АЛТ колебался от 90 до 600 ЕД/л, АСТ – 70–560 ЕД/л, щелочная фосфатаза колебалась от 120 до 1700 ЕД/л, ГГТП – от 88 до 960 ЕД/л. Уровень вiremии колебался от 1×10^5 до $1,6 \times 10^9$ копий/мл. Всем больным при

реактивации гепатита В была назначена противовирусная терапия: 37 больных получали ламивудин по 100 мг и 15 – энтекавир по 1 мг.

Результаты и обсуждение: У 37 (70%) больных при противовирусной терапии была достигнута полная ремиссия гепатита В. У 15 (30%) больных уровень ферментов снизился и был не выше двух норм. Однако уровень вiremии гепатита В колебался от 3×10^5 до 1×10^5 копий/мл. Всем этим 15 больным противовирусную терапию заменили на тенофовир по 300 мг в день. Полная вирусологическая ремиссия была достигнута у 11 больных. У 4 больных (3 больных неходжкинской лимфомой и 1 больной лимфомой Ходжкина) после короткого (1–3) мес периода снижения вирусной нагрузки гепатита В показатели ДНК вируса гепатита В вновь начали повышаться. Была констатирована резистентность гепатита В к терапии тенофовиром. 3 больным неходжкинской лимфомой к терапии тенофовиром была присоединена терапия IFN α . У 2 больных при терапии тенофовиром + интерфероном была достигнута вирусологическая ремиссия. У 1 больного вiremия сохраняется на уровне 1×10^2 копий/мл. У больной лимфомой Ходжкина на фоне резистентного к терапии тенофовиром гепатита В развился генерализованный рецидив лимфомы Ходжкина. Больной по жизненным показаниям была начата химиотерапия. После 2 курсов химиотерапии развились осложнения с полиорганными нарушениями и больная умерла.

Заключение: Терапия реактивации гепатита В у больных лимфомами сложная и до конца не решена. Появление новых мутантных форм гепатита В к тенофовиру требует новых препаратов.

Лепков С.В., Суборцева И.Н., Зейналова П.А., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Семенова А.А., Кокосадзе Н.В., Захаров О.Д., Лазарев И.Е., Иванова В.Л., Коломийцев О.А., Рябухина Ю.Е., Купрышина Н.А., Эттингер О.А., Борисовская С.В., Урванцева О.М., Иващенко Р.А., Никитин И.Г.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, Москва

Городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москва

Краткое вступление: Лимфома из клеток маргинальной зоны (MZL) является редким вариантом индолентной лимфомы и составляет от 5 до 17% от всех В-клеточных лимфом. Хроническая антигенная стимуляция такими вирусами как HIV, EBV, HCV, HBV играет важную роль в этиопатогенезе этих лимфом. MZLs состоят из 3 разных подтипов: экстранодальные – 50–70% MZL, селезеночная (20%) и поражение лимфатических узлов (10%). медиана возраста больных MZL варьирует от 50 до 69 лет.

Цель работы: Сравнить клинические данные и результаты исследований у больных лимфомой из клеток маргинальной зоны HCV+ и HCV-.

Материалы и методы: Мы сравнили 2 группы больных с экстранодальным MZL: 23 больных гепатитом С (MZL C+), 21 больной без гепатита С (MZL C-). В группе больных MZL C+ соотношение мужчин:женщины составило 1:1; в группе больных MZL C- 1:2,5. Медиана возраста 47 лет в группе MZL C+, в группе MZL C- 62года. Зоны поражения представлены в таблице. Изолированное поражение печени было только у 2 больных в группе MZL C+.

Результаты и обсуждение: В анализе крови у больных в группе MZL C+ тромбоцитопения была у 62% больных, анемия у 42%. В анализе крови

в группе больных MZL C- тромбоцитопения была у 40% больных, анемия у 10%. В биохимическом анализе крови в группе больных MZL C+ повышены, показатели ферментов выше нормы: АЛТ было у 72% больных, АСТ у 48%, ЛДГ у 62% больных. В группе больных MZL C- повышение было только ЛДГ у 22%. 12 больным из групп MZL C+ до начала терапии и при констатации ремиссии проводили ПЭТ-сканирование. Ложноотрицательные данные по поражению костного мозга составили 30%. Ложноположительные данные по поражению печени после окончания лечения составили 13%. Вирус в крови определялся у 91% больных. Вирусная нагрузка колебалась от 1×10^4 до $1,4 \times 10^7$ копий/мл. 1-й генотип вируса выявлен у 76% больных, 2-й генотип у 5%, 3-й генотип у 19% больных. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии белков HCV на опухолевых клетках группы больных MZL C+ была выявлена высокая экспрессия белков у 87% больных. Всем больным группы MZL C+ проводили противовирусную терапию IFN α и рибавирином. В группе MZL C- химиотерапию выполняли по схеме R-CHOP 86% больных, хирургическое удаление селезенки и последующую терапию ритуксимабом у 14% больных. В группе MZL C+ полная ремиссия получена у 82% больных и частичная у 18%. ЧР получена у больных с низкой экспрессией белков

HCV. Вирусологическая ремиссия достигнута у 74% больных. В группе MZL C- полная ремиссия получена у 74% больных, частичная у 18%, без эффекта 8% больных. Поддерживающую терапию интерфероном проводили не менее 24 мес, поддерживающую терапию ритуксимабом – 24 мес. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе MZL C+ составила 82%, в группе MZL C – 64%.

Заключение: MZL C+ имеет характерные клинические, иммуногистохимические особенности, молодой возраст больных на момент

диагностики лимфомы, распространенные стадии заболевания, преимущественно экстранодальные зоны поражения, экспрессия белков вируса гепатита С опухолевыми клетками. Данная особенность заболевания наиболее вероятно обусловлена этиопатогенетической ролью гепатита С в развитии лимфомы. Проведение противовирусной терапии позволяет нивелировать прогностически неблагоприятные факторы. Необходимо дальнейшее изучение данных ПЭТ-сканирования у больных в группе MZL C+.

Липатов И.С., Тезиков Ю.В.

СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНОГО И ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНЬЕВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАРБОГЕНОПРОФИЛАКТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Самарский государственный медицинский университет

Краткое вступление: Одним из универсальных регуляторов гомеостаза, сосудистого тонуса, реологических свойств крови является метаболический углекислый газ (эндогенный карбоген), коррекция дефицита которого с помощью гиперкапникаторов применяется для профилактики больших акушерских синдромов.

Цель работы: оценить степень эндотелиальной дисфункции, состояние эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев при проведении профилактики преэклампсии методом карбогенотерапии.

Материалы и методы: Группы сравнения составили беременные высокого риска по преэклампсии (ПЭ): 1-я группа – 80 женщин, которым карбогенотерапию проводили с помощью гиперкапникатора ТДИ-01 ежедневно по 30 мин 1 раз в сутки в сроки с 14 по 17-ю нед, с 22 по 25-ю нед и с 30 по 33-ю нед беременности; 2-я группа – 76 женщин, отказавшихся от превентивных мероприятий. Обследование проводили с применением гематологического анализатора МЕК 5103 (Япония), агрегометра Payton (США), газового анализатора GEM Premier 3000 (США); фибронектин (ФН) определяли методом ИФА (ЗАО «НВО Иммунотех», Москва), количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по Н.Н. Петришеву (2001). Вычисляли средние арифметические величины и их среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$), уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: В 1-й группе: ПЭ реализовалась у 6 (7,5%) из 80 женщин в подгруппе 1а, отсутствовала у 74 (92,5%) в подгруппе 1б; во 2-й группе: реализация ПЭ у 39 (51,3%) из 76 женщин подгруппы 2а, отсутствовала у 37 (48,7%) подгруппы 2б. У беремен-

ных в III триместре гестации на фоне коррекции эндогенного карбогена и без карбогенотерапии получены следующие результаты обследования. В подгруппах 1а и 2а (при реализации ПЭ): ЦЭК – $3,2 \pm 0,3$ и $5,1 \pm 0,5$; Hb 102 ± 5 и 92 ± 6 г/л; эр. $3,61 \pm 0,05$ и $3,18 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л; цв. пок. $0,85 \pm 0,02$ и $0,78 \pm 0,03$; максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов $44,4 \pm 1,6$ и $53,2 \pm 1,8\%$; ФН 397 ± 12 и 466 ± 17 мкг/мл. В подгруппах 1б и 2б (без клинической манифестации ПЭ): ЦЭК $2,2 \pm 0,2$ и $2,8 \pm 0,2$; Hb 118 ± 6 и 108 ± 4 г/л; эр. $3,93 \pm 0,06$ и $3,78 \pm 0,06 \times 10^{12}$ /л; цв. пок. $0,97 \pm 0,06$ и $0,91 \pm 0,03$; максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов $42,1 \pm 1,3$ и $48,3 \pm 1,5\%$; ФН 332 ± 11 и 361 ± 13 мкг/мл. В подгруппах 1а и 2а статистически значимые различия выявлены по всем показателям, что объяснимо более ранней клинической манифестацией и более тяжелой степенью тяжести ПЭ у беременных без превентивной карбогенотерапии. Значимые различия по всем показателям в подгруппах 1б и 2б доказывают регуляторные свойства эндогенного карбогена, снижающего степень эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, стимулирующего за счет легкой гиперкапнии эритропоза, оказывающего цитопротективное действие на эндотелиоциты, тромбоциты, эритроциты.

Заключение: Применение немедикаментозного метода карбогенотерапии, оказывающего регулирующее действие на функциональное состояние сосудистого эндотелия, эритроцитарное и тромбоцитарное звенья, способствует увеличению частоты неосложненного течения беременности в группе высокого риска по ПЭ и благоприятным гестационным и перинатальным исходам.

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРОМБОФИЛИЙ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Самарский государственный медицинский университет

Краткое вступление: Исследования по проблеме генетической и приобретенной тромбофилии позволили глубже понять механизмы имплантации, инвазии трофобласта, плацентации и формирования осложнений в системе «мать-плацента-плод». С этих позиций оценка индивидуального риска тромбозов и патогенетически обоснованная профилактика осложненной беременности и перинатальной патологии особенно актуальны в акушерской практике.

Цель работы: оценка роли тромбофилии как причины невынашивания беременности и эффективности мероприятий по профилактике гестационных осложнений у женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе.

Материалы и методы: Обследованы 138 беременных женщин в I, II, III триместрах гестации. Основную группу составили 84 женщины с НБ в анамнезе, контрольную – 54 женщины с физиологическим течением беременности. Проводили исследование на наличие генетических и приобретенных форм тромбофилии с оценкой их молекулярных маркеров гемостаза. Генетическое тестирование проведено методом ПЦР. Определяли ассоциации тромбогенных аллельных полиморфизмов: MTHFR – ген, кодирующий синтез метилентетрагидрофолатредуктазы (677T); ингибитор активатора плазминогена 1 типа PAI-1 (675 5G/4G); фактор V Лейден (Arg506Gln); фактор II протромбина (G20210A); протейны С и S. Также исследовали: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -гликопротеину, АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена, РФМК, D-димер. Применяли статистическую программу Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение: Выявлено, что у женщин с НБ в анамнезе мутация в гене MTHFR присутствовала в 33% (28 женщин), что в 1,5–2 раза превышало частоту других наследственных тромбофилий. Мутация

в гене фактора V выявлена в 19% (16), мутация в гене протромбина – в 16,6% (14), мутация гена ингибитора PAI-1 – в 9,5% (8). Причем, гетерозиготная форма мутации MTHFR диагностирована у 22 (67%) из 33 женщин, гомозиготная у 6 (33%) из 33 женщин. В целом, наследственная тромбофилия диагностирована у 66 (78%) из 84 обследованных женщин с НБ. Маркеры АФС не выявлены ни у одной женщины с НБ в анамнезе. Анализ гемостазиограмм в I триместре беременности показал, что у большинства женщин с генетическими мутациями гемостаза – у 50 (76%) из 66 – имеются признаки патологической гиперкоагуляции, выражающиеся повышением фибриногена и ПТИ, увеличением D-димера и РФМК. Для профилактики гестационных и перинатальных осложнений беременным с молекулярными маркерами генетических тромбофилий проводилась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия путем назначения дипиридамола в суточной дозе 75 мг/сут и эноксапарина натрия в дозе 40–60 мг/сут. Течение I триместра беременности у женщин генетическими тромбофилиями в 24% (у 16 из 66) было осложнено угрозой прерывания беременности. Все беременности были пролонгированы, потерь не было. На фоне антикоагулянтной терапии гемостазиологические параметры были на стабильном уровне, тромбоцитопения отсутствовала, кровотечения не наблюдались. В 19% диагностирована ХПН. В 95% беременность завершилась срочными самопроизвольными родами.

Заключение: В патогенезе НБ значимую роль играют тромбофилические генетические факторы, среди которых полиморфизм гена MTHFR наиболее актуален. Скрининг генетических форм тромбофилии в группах риска позволяет установить причину гестационных осложнений и патологической гиперкоагуляции, патогенетически обосновывает профилактику материнской и перинатальной патологии.

Лужнова Н.Н., Сараева Н.О., Капорская Т.С., Силин А.П., Желтовский Ю.В., Новожилов А.В., Киселев И.В., Романова Е.В., Ребриков А.Н., Петрова Л.М., Кустанович М.А., Грекина М.И., Лыскова В.А., Малюшкина Е.С., Кузема Е.С.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОМИПЛОСТИМА В КАЧЕСТВЕ ПОДГОТОВКИ К ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница». Иркутск

Краткое вступление: Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это заболевание с изолированной иммунной тромбоцитопенией ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, с наличием или без геморрагического синдрома. Лечение больных ИТП основано на индивидуальном подходе, который определяется в основном выраженностью геморрагического синдрома, а не только количеством тромбоцитов. При выборе терапии имеет значение коморбидность, образ жизни пациента, осложнения от ранее проводимого лечения, а также планируемые хирургические вмешательства.

Цель работы: Проанализировать безопасность и эффективность применения ромиплостима в качестве подготовки к оперативному вмешательству у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой на примере двух клинических случаев.

Материалы и методы: Клинический случай №1. Женщина 63 лет, поступила в отделение гематологии с кожно-геморрагическим синдромом на фоне глубокой тромбоцитопении (тр. $1,0 \times 10^9/\text{л}$), был установлен диагноз ИТП. При обследовании был впервые диагностирован критический стеноз аортального клапана, требующий оперативного лечения по жизненным показаниям. В качестве терапии I линии проведено 2 курса пульс-терапии дексаметазоном с ответом в виде купирования геморрагического синдрома, но сохранением тромбоцитопении до $24 \times 10^9/\text{л}$. С целью подготовки к операции (протезирование аортального клапана), был введен ромиплостим в дозе 2,5 мкг/кг п/к дважды с интервалом в 1 неделю. Показатели тромбоцитов повысились до $91 \times 10^9/\text{л}$. Через месяц после установления диагноза ИТП, при поддержке заместительной терапией тромбоконцентратом, на фоне искусственного кровообращения, было выполнено протезирование аортального клапана. Послеоперационный период протекал с эпизодом снижения тромбоцитов до $13 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома, что потребовало дополнительной инъекции ромиплостима с восстановлением концентрации тромбоцитов

до нормальной ($229 \times 10^9/\text{л}$). В настоящее время пациентка наблюдается амбулаторно.

Клинический случай №2. Женщина 68 лет, наблюдается у гематолога с диагнозом ИТП в течение 4 лет. За период наблюдения получала терапию I (ГКС) и II линии (ромиплостим) с кратковременным эффектом в виде купирования геморрагического синдрома и повышения уровня тромбоцитов до безопасного. В связи с необходимостью оперативного лечения послеоперационной вентральной грыжи, паховой грыжи слева, терминального гидронефроза правой почки на фоне МКБ, а также наличием показаний к проведению следующего этапа лечения ИТП, спленэктомии, пациентке проведена терапия ромиплостимом в количестве 5 инъекций с интервалом в неделю с наращиванием дозы препарата до 4 мкг/кг. Концентрация тромбоцитов повысилась с 42 до $90 \times 10^9/\text{л}$. На фоне заместительной терапии тромбоконцентратом и свежезамороженной плазмой было выполнено оперативное вмешательство: спленэктомия, герниопластика, пластика передней брюшной стенки мягкими тканями, паховое грыжесечение слева, пластика по Бассини, нефрэктомия справа. Послеоперационный период протекал без геморрагического синдрома. Концентрация тромбоцитов колеблется в от 198 до $59 \times 10^9/\text{л}$. В настоящее время пациентка наблюдается амбулаторно.

Результаты и обсуждение: Анализируя вышеизложенные клинические случаи, можно отметить, что назначение ромиплостима в качестве этапа предоперационной подготовки оправдано не только с целью достижения безопасного уровня тромбоцитов, необходимого для проведения операции, но и отсутствием у препарата значимых побочных эффектов, что немаловажно у пожилых больных с отягощенным коморбидным статусом.

Заключение: Введение ромиплостима можно рассматривать в качестве этапа подготовки пациентов с ИТП к оперативному вмешательству, если назначение ГКС неэффективно, либо ограничено ввиду наличия сопутствующей патологии.

Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Парамонов И.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУРРОГАТНЫХ МАРКЕРОВ НА ФОНЕ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, Киров;

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Течение множественной миеломы (ММ) может варьировать от условно индолентного до крайне злокачественного. В отдельных случаях возможно медленное прогрессирование тлеющей миеломы в симптоматическую, требующую начала терапии с возможностью достижения в последующем продолжительного противоопухолевого ответа. У ряда пациентов отмечается быстрая прогрессия, плохой ответ на инициальную терапию и ограниченная выживаемость. Гетерогенность ММ – важнейшая предпосылка для изучения ее биологических закономерностей.

Цель работы: Оценка актуальной прогностической значимости суррогатных клинико-лабораторных маркеров у больных множественной миеломой (ММ) при проведении современной терапии.

Материалы и методы: В анализ включены 567 больных, жителей Кировской области (215 мужчин и 352 женщин) с впервые диагностированной ММ в период с 01.01.1994 по 31.12.2016. Медиана возраста составила 64 года (разброс 29–90 лет). Всех больных разделили на две группы: 1-ю группу ($n = 269$) составили больные, получавшие лечение в период с 1994 по 2005 гг., 2-ю ($n = 298$) – с 2006 по 2016 г. Влияние отдельных предикторов на общую выживаемость (ОВ) оценивали с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа по методу Cox.

Результаты и обсуждение: В период 2006–2016 гг. снизилась доля больных, пролеченных традиционной химиотерапией (с 78,4 до 32,5%), в то же время выросло число больных, получающих бортезомибсодержащие схемы (с 1,9 до 56,3%) и протоколы с трансплантаци-

ей аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (с 1,4 до 14%). Медиана ОВ в период с 1994 по 2005 гг. увеличилась с 27 до 55 мес. в 2006–2016 гг., а 5-летняя ОВ – с 21% (95% ДИ 17–27) до 47% (95% ДИ 39–55) соответственно (HR 0,51; 95% ДИ 0,41–0,64; $p < 0,0001$). У больных, пролеченных в 2006–2016 гг. с использованием бортезомибсодержащих программ медиана ОВ увеличилась с 27 до 73 мес ($p < 0,0001$). В этот же период наблюдения при выполнении ауто-ТГСК у больных в возрасте до 65 лет медиана ОВ не была достигнута, а в группе больных ММ, леченных без ауто-ТГСК, медиана ОВ равнялась 54 мес ($p = 0,00021$). В условиях многофакторного анализа статистически значимыми ($p < 0,05$) негативными факторами прогноза в период 2006–2016 гг. оказались возраст старше 65 лет (HR 1,95; 95% ДИ 1,33–2,84), гемоглобин менее 100 г/л (HR 1,84; 95% ДИ 1,19–2,86), β_2 -МГ ≥ 6 мг/л (HR 2,15; 95% ДИ 1,39–3,43), концентрация креатинина в крови ≥ 177 мкмоль/л (HR 1,72; 95% ДИ 1,08–2,73). Наличие незрелых плазматических клеток в костном мозге, уровень альбумина и IgA вариант не влияли на ОВ больных ММ ($p > 0,05$).

Заключение: Таким образом, суррогатные прогностические маркеры, такие, как возраст старше 65 лет, концентрация гемоглобина менее 100 г/л, β_2 -МГ ≥ 6 мг/л, креатинин сыворотки крови ≥ 177 мкмоль/л. Кроме этого стадии III по сравнению с I–II по классификациям ISS и DS также продолжают оставаться неблагоприятными предикторами выживаемости при использовании современной терапии (HR 3,44; 95% ДИ 2,11–5,5 и HR 2,1; 95% ДИ 1,5–2,9 соответственно).

Лучина А.В., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Троицкая В.В., Фидарова З.Т., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г.

СИНХРОННОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Синхронное течение ХЛЛ и МДС-крайне редкое событие в гематологической практике – характеризуется неблагоприятным прогнозом. Диагностика и прогнозирование течения двух заболеваний сложна и должна опираться на определение молекулярно-генетических особенностей МДС и ХЛЛ, проводится в изолированных клеточных популяциях, характерных для каждого заболевания. Выбор метода лечения зависит от того, какое заболевание из двух представляет наибольшую опасность на момент диагностики.

Цель работы: Представить клинический случай синхронного течения ХЛЛ и МДС, отражающий сложность диагностики и выбора индивидуальной тактики терапии данной категории больных.

Материалы и методы: Больной П., 57 лет, болен с ноября 2015 г., когда был выявлен лимфоцитоз ($3,7 \times 10^9/\text{л}$), лейкоциты $5,4 \times 10^9/\text{л}$. Далее в течение года прогрессировал лимфоцитоз ($15,2 \times 10^9/\text{л}$) с лейкоцитами $23,9 \times 10^9/\text{л}$, с развитием анемии (93 г/л) и тромбоцитопении ($92 \times 10^9/\text{л}$), появилась лимфаденопатия, спленомегалия, инфекционные осложнения. На основании характерного ИФТ был установлен диагноз ХЛЛ. Осенью 2016 г. выявлен бластоз до 14%, при ИФТ – выявлено 2 клона, соответствующие миелоидным бластным клеткам (10%) и атипичным В-лимфоцитам (38%). В крови выявлен клон атипичных В-лимфоцитов (71%) (CD19+, CD5+, CD23+). При СЦИ было доказано наличие двух клонов с делецией 5q31/EGR1 и дополнительным сигналом от локуса 12q15/MDM2. С целью более четкой верификации аномалий кариотипа, выполнена магнитная сепарация клеток CD34+. В этой популяции (МДС) выявлена делеция 5q, при отсутствии мутации TP53. В остальных клетках (ХЛЛ) – частичная трисомия 12, при отсутствии мутации TP53, «unmutated» статусе генов IgVH. При гистологии и ИГХ определялся гиперклеточный КМ с признаками дисплазии и скоплением В-лимф (CD5+, CD20+, CD23+). Таким образом, у больного было подтверждено наличие двух синхронных заболеваний системы крови –

МДС: РАИБ-2 (ВОЗ, 2008), промежуточная-2 группа риска (IPSS), высокая группа риска (IPSS-R) и ХЛЛ, стадия В по Binnet, промежуточная группа риска (МПИ).

Результаты и обсуждение: Показаний к началу терапии ХЛЛ не было, в 1-й линии решено проводить терапию МДС. С учетом бластоза и 5q-аномалии, была выбрана схема сочетанного применения ХТ с гипометилирующим агентом: Децитабин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1–3 дни, Идарубин $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ 4–9 дни, Цитарабин $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ 4–17 дни. Начат поиск неродственного донора ГСК. На 28-й д после курса-клиренс бластных клеток до 0,8%, по данным FISH – нет делеции 5q, при гистологии на фоне гипоплазии и признаков дисмиелопоза обнаружены скопления атипичных В-лимфоцитов. Через 3 мес от окончания курса ПХТ, на фоне сохраняющейся нейтропении, в 20% ядер выявлена делеция 5q, спустя 1 мес – 29% бластных клеток в КМ. Диагностирована трансформация МДС в ОМЛ. Учитывая прогрессию миелоидного заболевания, положительный эффект от проведенного курса ПХТ, в апреле 2017 г. было решено провести 2-й курс ПХТ по той же схеме, с целью уменьшения опухолевой массы перед алло-ТГСК. На 28-й день после курса констатирована КГ и ЦГ ремиссия ОМЛ. С целью консолидации ремиссии был проведен аналогичный 3-й курс. В ходе лечения персистировали массивные инфекционные осложнения, сохранялись гистологические признаки ХЛЛ. 10.09.2017, после кондиционирования по схеме FluBuATG, выполнена алло-ТГСК. Приживление диагностировано на +25 день. Посттрансплантационный период осложнился развитием оРТПХ с поражением кожи, что потребовало проведения ИСТ, сеансов фотофереза. На +3 мес констатирован 100% донорских химеризм, В-клеточная клональность не определялась.

Заключение: Это клиническое наблюдение демонстрирует необходимость выполнения прицельной диагностики, позволяющей определить оптимальную тактику лечения больных со столь редким синхронным течением двух гематологических заболеваний.

Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Маслова Л.М., Нечунаева И.Н., Таирова С.А., Мельникова Е.В., Глушенкова Н.Ю., Обголец Ю.Н.

РОЛЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ К ЛЕЧЕНИЮ ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница №2», Новосибирск

Краткое вступление: Комплаентность (от *англ.* patient compliance), приверженность лечению – степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями, полученными от врача. Приверженность пациента к лечению может проявляться как в отношении приема препаратов, так и в других врачебных назначениях, но чаще этот термин используется именно по отношению к фармацевтическим препаратам.

Цель работы: Оценить влияние приверженности больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) к лечению таргетными препаратами на достижение результата лечения.

Материалы и методы: В настоящее время в Новосибирске 81 больной ХМЛ (средний возраст 44,8 года), получают ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) 1-го и 2-го поколения (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) более 12 мес, из них 12 больных принимают таргетные препараты нерегулярно (менее 85% от назначенной дозы в течение года) и нарушают график посещения врача. Остальные 69 больных регулярно получают терапию ИТК (более 85% от назначенной дозы). Все больные, регулярно получающие терапию, находятся в хронической фазе (ХФ) заболевания, среди больных, нарушающих назначения гематолога: 9 больных в ХФ, 2 больных во II ХФ после фазы акселерации, 1 больной в ХФ после трех бластных кризов.

Результаты и обсуждение: Проанализированы результаты терапии в группе больных, получающих терапию ИТК (иматинибом, нилотинибом, дазатинибом) более 12 мес (81 больных). В целом по группе ХМЛ срок заболевания более 5 лет у 50 (61,7%) больных, более 10 лет у 24 (29,6%). Полный цитогенетический ответ (ПЦГО)

на фоне терапии ИТК 1-го и 2-го поколения достигнут у 68 (83,9%) больных, продолжающих терапию, большой молекулярный ответ (БМО) – у 57 (70,4%). При этом более 85% препарата от назначенной дозы принимают 69 больных, из них 7 больных получают ИТК2 (4 – нилотиниб, 3 – дазатиниб) в связи с первичной и вторичной резистентностью к иматинибу (1-я группа), а менее 85% препарата от назначенной дозы принимают 12 больных, из них 3 больных получают ИТК2 (дазатиниб) в связи с вторичной резистентностью к иматинибу (2-я группа). В 1-й группе полный клинико-гематологический ответ (ПКГО) получен у всех больных, ПЦГО достигнут у 68(98,5%) больных, БМО – у 57 (82,6%). Во 2-й группе ПКГО получен только у 4 (33,3%) больных, частичный у 3 (25%), не получен КГО у 5 (41,7%) больных, ПЦГО и БМО не достигнут ни у одного больного. Заболевание без прогрессирования в фазу акселерации и бластный криз более 5 лет наблюдается в 1-й группе у 43 (62,3%) больных, во 2-й группе у 3 (25%); более 10 лет в 1-й группе у 20 (29%) больных, во 2-й группе у 2 (16,6%).

Заключение: Приверженность больного к лечению напрямую влияет на эффективность лечения и вероятность достижения ПКГО, ПЦГО и БМО при ХМЛ. Соответственно, чем ниже приверженность, тем хуже прогноз заболевания. Низкая приверженность к терапии является одним из основных предикторов прогрессии заболевания в фазу акселерации и бластного криза, а также снижения качества и продолжительности жизни пациентов. Контроль за соблюдением compliance в практическом здравоохранении имеет большое значение в повышении эффективности терапии гемобластозов.

Малышева Ю.В., Тихомирова И.А., Васильев А.А.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Ярославль;
ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль

Краткое вступление: Функциональные свойства крови приобретают особое значение при онкопатологии, поскольку ухудшение кислородтранспортной функции крови способствует развитию локальной тканевой гипоксии, которая может послужить триггером для прогрессирования основного заболевания. Текучие свойства крови обеспечиваются ее реологическими характеристиками и состоянием свертывающей-противосвертывающей системы. Микрореологические свойства эритроцитов (их способность к деформации и объединению в агрегаты) вносят существенный вклад в реализацию кислородтранспортной функции крови на уровне микроциркуляции.

Цель исследования: Оценка гемостаза и реологических свойств крови у пациенток при онкопатологии молочной железы в сравнении с нормой.

Материалы и методы: В исследование были включены 20 больных раком молочной железы (до лечения) и 22 практически здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту. С помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов НПФ «Биола» (Москва) оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, определяли их количество и фактор формы. Определяли фибринолитическую активность плазмы и активность плазминогена. Оценивали гематокрит, вязкость крови и плазмы. Анализировали процесс дезагрегации и деформируемость эритроцитов с использованием системы RheoScan.

Результаты и обсуждение: У пациенток значения гематокрита и вязкости плазмы были ниже нормы (на 8%; $p < 0,05$ и 14,6%; $p < 0,001$ соответственно), что привело к уменьшению вязкости крови (на 10–24% при различных скоростях сдвига; $p < 0,05$). Различий в деформируемости эритроцитов не обнаружено, однако зафиксирована повышенная агрегируемость красных клеток. Время начала реагрегации красных клеток крови после полной их дезагрегации у пациенток было

сокращено на 20,3% ($p < 0,001$) в сравнении с нормой. О повышенной прочности эритроцитарных агрегатов свидетельствовало увеличенное на 24,6% ($p < 0,001$) критическое напряжение, необходимое для дезагрегации клеток. Количество тромбоцитов и фактор формы достоверно не отличались в обеих группах. Средний радиус агрегата тромбоцитов при спонтанной их агрегации у больных был на 80,6% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. Скорость АДФ-индуцированной агрегации у больных была ниже на 38,9%, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Другие параметры АДФ-индуцированной агрегации не имели достоверных отличий в обследуемых группах. У пациенток выявлено угнетение фибринолитической активности плазмы, время лизиса сгустка превышало более чем в 4 раза нормальные показатели ($p < 0,001$). Зафиксировано повышение активности плазминогена при раке молочной железы (на 15,3%; $p < 0,05$). Гемореологический профиль уже на ранних стадиях развития онкопатологии молочной железы характеризуется снижением вязкости крови и повышением агрегационной активности клеток крови. Усиление прочности эритроцитарных агрегатов позволяет им находиться в потоке более долгое время и оказывать негативное влияние на потоковые свойства кровотока. Повышение степени спонтанной агрегации тромбоцитов указывает на нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в данной группе больных.

Заключение: Усиленная агрегабельность эритроцитов при снижении их количества может способствовать ухудшению кислородтранспортной функции крови. На фоне активации факторов свертывания и усиления спонтанной агрегации тромбоцитов такое нарушение повышает риск развития тромбозов, что, в свою очередь, может способствовать опухолевой прогрессии и метастазированию. Повышения уровня активности плазминогена у пациенток со злокачественными опухолями молочных желез оказывается недостаточно для компенсации нарушенного фибринолиза.

Мальчевский Ю.Е., Рагимов А.А.

ПРИМЕНЕНИЯ АППАРАТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ «ФИЦ Красноярский научный центр СО РАН», Красноярск;
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Краткое вступление: В ряде исследований показаны изменения реологических свойств крови у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти сдвиги выявлены при ишемической болезни сердца (ИБС), при этом показано, что с высокой частотой у этих пациентов отмечаются тромбинемия, внутрисосудистое фибринообразование, гиперфибриногенемия. Несмотря на наличие сообщений о применении плазмафереза (ПФ) в комплексе терапевтических мероприятий у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), отсутствует патогенетическое обоснование применения ПФ, не систематизированы сведения о влиянии этого метода на течение заболевания и показатели гемостаза вышеуказанной группы пациентов.

Цель работы: Изучение влияния применения аппаратного плазмафереза на клинические проявления хронической сердечной недостаточности и систему гемостаза.

Материалы и методы: Изучена эффективность применения ПФ в лечении 63 больных мужчин ИБС с признаками хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (ФК). Длительность заболевания составила от 7 до 20 лет, возраст пациентов от 50 лет до 69 лет ($62,3 \pm 7,6$ года). В курсе лечения больных наряду с общепринятым лечением был применен метод ПФ на аппарате Haemonetics. Общий объем плазмы, который удаляли за один сеанс составлял 25% объема циркулирующей плазмы, проводили 3–4 сеанса в зависимости от состояния пациентов, наличия нарушений ритма сердца, уровня электролитов. Удаляемый объем плазмы замещали кристаллоидными (0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингера)

и коллоидными растворами (реополиглюкин) или белковыми растворами (5% альбумин).

Результаты и обсуждение: До начала лечения у обследуемых пациентов были выявлены следующие изменения в системе гемостаза: значение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (PMФК) $13,4 \times 10^{-2}$ г/л, D-димеров 578 нг/мл, фибриногена 5,2 г/л. Установлено, что использование ПФ в рамках программы лечения больных с признаками ХСН приводило к улучшению клинической картины, что проявлялось уменьшением частоты жалоб, в том числе болей в области сердца на 25–40%, снижением их продолжительности на 32–43%.

После проведенного курса аппаратного плазмафереза на 7-й день значения показателей составили: PMФК $4,3 \times 10^{-2}$ г/л, D-димеры 178 нг/мл, фибриноген 3,5 г/л; на 30-й день: PMФК $4,6 \times 10^{-2}$ г/л, D-димеры 183 нг/мл, фибриноген 3,6 г/л.

Обнаруженные выраженные сдвиги гемостаза сохранялись и спустя 1 мес после начала лечения, обеспечивая тем самым, благоприятные условия для микроциркуляции в различных тканях и органах, в том числе и в сердечной мышце.

Заключение: Включение метода плазмафереза в программу комплексной терапии больных ХСН III–IV ФК является патогенетически обоснованным, что обусловлено его благоприятным эффектом в отношении системы гемостаза и реологических свойств крови. Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности использования этого подхода к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с признаками хронической сердечной недостаточности.

Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Ковригина А.М., Кравченко С.К.

ЭКСТРАМЕДИАСТИНАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

ФГБУ НМИЦ МЗ РФ

Краткое вступление: Первичная медиастиральная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) происходит из В-клеток тимуса и характеризуется вовлечением передне-верхнего средостения. Отдаленное экстрамедиастиральное поражение является крайне редкой ситуацией и требует проведения дифференциальной диагностики с диффузной В-ККЛ.

Цель работы: Охарактеризовать клиническую картину больных первичной медиастиральная В-ККЛ с отдаленными экстрамедиастиральными очагами.

Материалы и методы: С 2007 по 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ диагноз первичной медиастиральная В-ККЛ согласно критериям ВОЗ был установлен у 157 больных, изолированное экстрамедиастиральное вовлечение констатировано у 16 (10,2%) больных, из них 3 (18,7%) находились на разных сроках беременности, медиана возраста 27 лет (23–69 лет). Больным проводили разные схемы терапии: m-NHL-BFM-90, R-DA-EPOCH и VACOP-B. С целью определения гиперэкспрессии генов JAK2, TRAF1, MAL, PDL1, PDL2 характерных для первичной медиастиральная В-ККЛ 8 (50%) из 16 больных выполняли молекулярный анализ, из них у всех определялась гиперэкспрессия 2 и более генов, что позволило подтвердить, а в некоторых случаях пересмотреть диагноз диффузной В-ККЛ в пользу первичной медиастиральная В-ККЛ.

Результаты и обсуждение: Один экстрамедиастиральная отдаленный очаг верифицировался у 11 (68,7%) из 16 больных, из них множественные у 5 (31,3%). Наиболее часто у больных констатировали вовлечение: поджелудочной железы – у 6 (37,5%), почек у 5 (31,2%), яичников у 3 (18,7%), печени у 3 (18,7%), костного мозга у 3 (18,7%), молочной железы у 2 (12%); по 1 случаю выявлено поражение желудка, костей, мягких тканей, селезенки, малого таза, надпочечников. В 15 из 16 случаев отдаленные экстрамедиастиральные очаги поражения сочетались с вовлечением передне-верхнего средостения и только у 1 из

16 больных констатировано изолированное поражение мягких тканей грудной клетки без вовлечения структур средостения (в данном случае диагноз подтвержден молекулярным методом исследования). Терапию по схеме m-NHL-BFM-90 выполнили 4 (25%) из 16 больных, из них 1 больной умер от прогрессии заболевания, 3 больных достигли полной ремиссии (ПР) заболевания. Лечение по протоколу R-DA-EPOCH получили 11 (68,7%) из 16 больных, из них 2 пациентки находились на разных сроках беременности. ПР заболевания констатировали у 6 из 11 больных, 4 больных достигли частичной ремиссии (ЧР) и в дальнейшем им была продолжена ПХТ (у 2 – Dеха-ВЕАМ, у 2 – ДНАР + ауто-ТГСК). В данной группе у 1 из 11 больных наступила прогрессия заболевания, у 10 из 10 больных – ПР. У 1 (6,3%) больной в связи с беременностью выполнили ПХТ по схеме VACOP-B, а после родов продолжили лечение по схеме Dеха-ВЕАМ и достигли ПР. Медиана наблюдения за больными составила 25 мес.

Заключение: Отдаленные изолированные экстрамедиастиральные очаги при первичной медиастиральная В-ККЛ являются редким событием, по нашим данным выявляются в 10% случаев и требует проведения комплексной диагностики, в ряде случаев с включением молекулярных методов исследования. В 15 из 16 наблюдений вместе с вовлечением передне-верхнего средостения определялись экстрамедиастиральные изолированные признаки опухоли, в том числе вовлечение костного мозга и только в 1 из 16 случаев вовлечение мягких тканей грудной клетки не сопровождалось наличием опухоли в грудной клетке. Молекулярное исследование удалось выполнить 50% больным, который подтвердил диагноз первичной медиастиральная В-ККЛ. Таким образом, при поражении средостения и наличие отдаленных внемедиастиральная очагов, молодом возрасте пациентов необходимо проводить дифференциальную диагностику генерализованной диффузной В-ККЛ и первичной медиастиральная В-ККЛ с отдаленными экстрамедиастиральными очагами вовлечения.

Маркова И.В., Швецов А.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ СИСТЕМЫ ПОСТОЯННОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ГЕМОФИЛИЕЙ А ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДАХ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Отсутствие адекватного периферического венозного доступа у пациентов раннего возраста с гемофилией А не позволяет своевременно начинать и затрудняет проведение профилактического лечения, значительно осложняет выполнение протоколов ИИТ. Использование имплантируемых систем постоянного венозного доступа повышает эффективность терапии, но пока еще нечасто используется в отечественной практике.

Цель работы: Оценить эффективность различных терапевтических режимов у пациентов раннего возраста с гемофилией А с использованием систем постоянного венозного доступа.

Материалы и методы: В клинике НИИ ДОГиТ им.Р.М. Горбачевой под наблюдением находятся 7 пациентов раннего возраста (от 1 года до 7 лет) с гемофилией А. Длительность наблюдения от 6 до 48 мес. 2 больных тяжелой формой гемофилии А, 5 больных ингибиторной формой. Всем больным была выполнена имплантация системы постоянного венозного доступа, с помощью которой 2 больных получают гемостатическую терапию с использованием АИКК в течение 12–48 мес, 2 больных получают заместительную терапию препаратом VIII фактора свертывания крови в течение 12–22 мес, 2 больных получают терапию ИИТ в течение 12–6 мес, 1 больной, в связи с выявленным низким титром ингибитора (0,4–1,5 БЕ), в течение 8 мес получал заместительную терапию с использованием препарата VIII фактора свертывания (FVIII), затем, с учетом увеличения титра ингибитора в

динамике, был переведен на терапию ИИТ, которая проводится в течение 1 месяца. Оценку эффективности терапии проводили с использованием клинических данных – шкала оценки здоровья суставов у больных гемофилией, лабораторных данных – тест «восстановления» у больных без ингибитора к FVIII и ТГТ у больных ингибиторной формой гемофилии, данных инструментального обследования – УЗИ, МРТ суставов.

Результаты и обсуждение: Клинические данные и данные инструментального обследования подтвердили отсутствие изменений со стороны суставов у 6 больных, у 1 пациента с артропатией, которая развивалась еще до начала профилактического лечения, не зафиксировано негативных изменений со стороны пораженных суставов. По результатам лабораторных методов оценки эффективности терапии 1 пациенту повысили разовую дозу АИКК с 70 МЕ/кг массы тела до 100 МЕ/кг массы тела. В среднем доза FVIII составила 70 МЕ/кг массы тела каждые 72 ч при профилактическом лечении. ИИТ проводили в режиме низких доз FVIII. В одном случае 1000 МЕ ежедневно, в двух других - 1000 МЕ каждый 2-й день.

Заключение: Имплантированные системы постоянного венозного доступа позволяют своевременно начать терапию в режиме «профилактика» у пациентов раннего возраста с гемофилией А, проводить лечение в адекватных дозах, выполнять протоколы ИИТ, что существенно влияет на эффективность лечения.

Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В.

ЗНАЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Краткое вступление: Генитальный эндометриоз (ГЭ) представляет собой хроническое доброкачественное эстрогензависимое гинекологическое заболевание, характеризующееся имплантацией, ростом и развитием ткани эндометрия вне матки. Это заболевание приобретает еще большую социальную значимость, если принимать во внимание, что 60% женщин с ГЭ страдают бесплодием и невынашиванием беременности. Механизмами, приводящими к невынашиванию беременности при ГЭ, являются нарушения иммунной системы, системы гемостаза, которые могут вызвать нарушения формирования яйцеклеток, снижение качества эмбрионов, дефекты имплантации, а также неудачи во вспомогательных репродуктивных технологиях. У женщин с ГЭ изучение особенностей коагуляционного гемостаза и тромбоцитарного звена на ранних сроках беременности приобретает важное значение, так как данный период предопределяет гестационные и перинатальные исходы.

Цель работы: Оценить состояние коагуляционного гемостаза и тромбоцитарного звена у беременных с ГЭ и невынашиванием в анамнезе.

Материалы и методы: Обследованные 86 беременных с ГЭ были разделены на две группы сравнения: 1-ю группу составили 44 женщины с наружным ГЭ, 2-ю группу – 42 женщины с внутренним ГЭ. В контрольную группу вошли 35 беременных без ГЭ с невынашиванием беременности в анамнезе. Средний возраст обследованных составил $27,3 \pm 2,3$ года. Статистических различий по возрасту, частоте самопроизвольного прерывания беременности в анамнезе в сравниваемых группах не выявлено. Лечение ГЭ до наступления беременности у 75% женщин 1-й группы было комплексным (хирургическая и гормональная коррекция), у всех женщин 2-й группы имелось только гормональное лечение. В I триместре беременности определяли количество фибриногена, фибронектина (ФН), D-димера,

РФМК, АЧТВ, количество тромбоцитов (Тр) и их максимальную амплитуду агрегации (МААТ). Результаты обрабатывали на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP, программа SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3). Критическое значение уровня значимости 0,05.

Результаты и обсуждение: При анализе показателей системы гемостаза в 1-й и 2-й группах выявлен характер изменений в виде гиперагрегации тромбоцитов, активации плазменного звена гемостаза (гиперфибриногенемия, повышение значений ФН, появление маркеров, характерных для хронического ДВС-синдрома – РФМК, D-димера). У беременных 2-й группы, по сравнению с 1-й группой, отмечено более выраженное повышение ФН – 548 ± 27 против 462 ± 23 мкг/мл ($p < 0,05$), РФМК – $4,5 \pm 0,4$ против $3,8 \pm 0,3$ мг/% ($p < 0,05$), D-димера – $2,9 \pm 0,3$ против $2,1 \pm 0,2$ мкг/мл ($p < 0,05$), снижение Тр. – 178 ± 14 против $205 \pm 11 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$) и более высокие значения МААТ – $58,6 \pm 1,9$ против $49,7 \pm 1,6$ ($p < 0,05$), что объясняет статистически значимое повышение во 2-й группе частоты угрозы прерывания беременности с ретрохориальной гематомой (31% против 18%), несостоявшегося аборта (43% против 25%). Значимых различий в повышении фибриногена не выявлено. Согласно полученным данным, выявленные закономерности при внутреннем и наружном ГЭ по маркерам эндотелиально-гемостазиологической дисфункции характерны для 100% беременных с ГЭ и невынашиванием в анамнезе.

Заключение: Беременные, ранее получавшие гормональное лечение по поводу ГЭ, входят в группу риска по осложненному течению гестации. Полученные данные указывают на необходимость исследования показателей системы гемостаза у беременных с ГЭ и невынашиванием беременности в анамнезе с целью оптимизации периконцепционной профилактики с учетом клинического протокола.

Матохина К.А., Захарько Е.И., Рыбкина Е.Б., Дрокова Д.Г., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ОМЛ Т(8;21)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В классификации ВОЗ острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с транслокацией t(8;21) выделен в отдельную группу – ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями. Данная нозология встречается в 5% случаев, преимущественно в молодом возрасте.

Цель работы: Изучить морфологическую характеристику клеточных элементов костного мозга и иммунофенотипические особенности бластных клеток у больных ОМЛ t(8;21).

Материалы и методы: С ноября 2016 г. по декабрь 2017 г. в ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ проводили цитологическое и иммунофенотипическое исследование (ИФТ) костного мозга 214 первичным больным ОМЛ, из них которых t(8;21) выявили у 8 (3,7%) больных. Для ИФТ диагностики применяли метод 8-цветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACS Canto II с использованием реагентов производства Becton Dickinson, Beckman Coulter, Life technologies, США.

Результаты и обсуждение: При цитологическом исследовании костного мозга у 3 (37,5%) из 8 больных ОМЛ t(8;21) количество бластных клеток составляло менее 20%, что не исключало диагноз острого лейкоза при наличии данной хромосомной aberrации. Палочки Ауэра в бластных клетках выявлялись в 7 (87,5%) образцах и количество их варьировало от единичных до многочисленных. У 1 (12,5%) пациента п. Ауэра определялись в зрелых гранулоцитах. Во всех образцах (100%) опухолевые клетки имели перинуклеарную зону просветления (зону Гольджи). В 5 (62,5%) случаях бластные клетки содержали псевдо Чедиак-Хигаси гранулы. В 3 (37,5%) образцах данные гранулы обнаруживались в гранулоцитах на разных этапах созревания. В миелограмме у 7 (87,5%) пациентов гранулоцитарный росток был относительно сохранен и составлял от 11,2 до 68% от всех миелокарицитов,

у 1 (12,5%) больного – расширен до 79% с преобладанием незрелых форм. Созревающие и зрелые нейтрофилы имели признаки дисплазии разной степени выраженности: явление пельгериума встречалось в 8 (100%) образцах, выраженный анизоцитоз нейтрофилов – в 2 (25%), гипогрануляция миелоцитов – в 1 (12,5%) случае. В периферической крови большинства пациентов абсолютное количество нейтрофилов находилось в пределах референсных значений, у 2 (25%) больных отмечалась абсолютная нейтрофилия и только у 1 (12,5%) больного наблюдалась абсолютная нейтропения. При ИФТ костного мозга во всех (100%) образцах выявлялась aberrантная экспрессия на бластных клетках линейно-ассоциированного В-клеточного антигена CD19, однако яркость его экспрессии была ниже, чем на нормальных В-лимфоцитах. У 5 (62,5%) из 8 больных наблюдалась коэкспрессия CD56. Среди всех исследованных образцов костного мозга у 10 (4,7%) из 214 первичных больных ОМЛ также отмечалась aberrантная экспрессия CD19, при этом диагностическая транслокация t(8;21) не была выявлена.

Заключение: Частота встречаемости ОМЛ t(8;21) по данным «НМИЦ гематологии» за 2017 г. составляет 3,7%. Для данного варианта ОМЛ абсолютная нейтропения нехарактерна, а в отдельных случаях отмечается нейтрофилия, в связи с чем предполагается возможность вызревания лейкоэмических клеток до зрелых нейтрофилов. Цитологическая характеристика клеточных элементов костного мозга и периферической крови имеет ряд морфологических особенностей, позволяющих на момент первичной диагностики предположить наличие t(8;21). Aberrантная экспрессия линейно-ассоциированного В-клеточного маркера CD19, часто сочетающаяся с коэкспрессией CD56, является характерной чертой при ОМЛ t(8;21), но не строго специфична для данного варианта острого лейкоза.

Медведовская Е.Г., Тумян Г.С., Леонтьева Е.А., Демина Е.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Парамонова Е.Г.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЯХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль лимфатической системы с определенной клинической и морфоиммунологической характеристикой. Современные программы лечения лимфомы Ходжкина позволяют достичь высоких результатов, однако, в зависимости от стадии заболевания, у 10–30% больных терапия терпит неудачу. Именно эта категория больных требует к себе пристального внимания и побуждает ученых к дальнейшим интенсивным поискам эффективных решений.

Цель работы: Целью данной работы было изучение прогностического значения различных биологических маркеров, отражающих уровень инфильтрации цитотоксических (CTLs) и регуляторных Т-клеток, а также тумор-ассоциированных макрофагов (ТАМ) в опухолевой ткани больных классической ЛХ (кЛХ).

Материалы и методы: Ретроспективно изучены особенности опухолевой ткани 31 больного с распространенными стадиями кЛХ, которые получали лечение в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за последние 10 лет. Анализируемую группу составили 17 больных с «благоприятным» и 14 больных с «неблагоприятным» течением кЛХ. Под «неблагоприятным» подразумевались больные с рецидивами или рефрактерной болезнью. В «благоприятную» группу включались пациенты с длительной полной ремиссией к моменту включения в исследование. Обе группы больных однотипное лечение по ВЕАСОРР-подобным режимам. При медиане наблюдения 44 мес, выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе в целом составила 49% (медиана 41 мес), общая выживаемость (ОВ) – 84 ± 8,6%.

Результаты и обсуждение: Наличие CTLs и регуляторных Т-клеток в неопуховом микроокружении изучалось по уровню Granzyme B (GrB) и маркера PD1. Оказалось, что у 5 (16%) больных экспрессия PD-1 была ниже пороговой и была отмечена как отрицательная, у 2 (7%) больных выявлено PD1+ розеткообразование вокруг

кБРШ. У большинства больных ЛХ в опухолевой ткани были рассеянные PD1+ лимфоциты – у 24 (74%). Больных. В то же время, во всех изученных случаях в опухолевой ткани были обнаружены GrB+ лимфоциты, в большинстве случаев расположенные рассеянно, реже определялись кластеры GrB+ клеток. Процент GrB+ лимфоцитов варьировал от менее 15% от всех лимфоцитов в опухоли у 21 (68%) больного ЛХ до более 15% у 10 (32%) больных. Тем не менее, степень экспрессии антигена PD1 на Т-лимфоцитах реактивного микроокружения и уровень GranzimB не влияли достоверно на течение и прогноз кЛХ. Степень инфильтрации опухолевой ткани ТАМ изучалась по экспрессии антигенов CD68 и CD163. Примерно в половине случаев у больных кЛХ в опухолевой ткани определялась высокая частота CD68+ – у 15 (48%) больных и CD163+ клеток у 16 (52%) больных. Оказалось, что выраженная инфильтрация опухоли макрофагами, и в первую очередь экспрессия CD163, явилась важным неблагоприятным фактором прогноза. Из 16 больных, в опухолевой ткани которых определялась значительная инфильтрация макрофагами, у 10 больных вскоре был установлен рецидив заболевания. К 3-м годам наблюдения, выживаемость без прогрессирования в этой группе составила 20 ± 10,4% по сравнению с 92 ± 8,0% в группе больных с небольшим присутствием ТАМ.

Заключение: Клеточный состав микроокружения в опухолевой ткани на момент диагностики кЛХ ассоциируется с клиническим течением заболевания. Выраженная инфильтрация тумор-ассоциированными макрофагами, определяемая по экспрессии антигена CD163, является неблагоприятным прогностическим фактором. Биологические маркеры, отражающие реакцию организма на развитие заболевания, в сочетании с другими клиническими и радиологическими параметрами могут служить базой для дальнейшей «персонализации» лечения больных с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина.

Мезит Е.В., Маслова Л.М., Нечунаева И.Н., Агеева Т.А., Травин М.А., Михно И.П., Поспелова Т.И.

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В Г. НОВОСИБИРСКЕ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Городской гематологический центр ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск;

РЦ ВМТ лаборатория морфологической и молекулярно-биологической диагностики

Краткое вступление: Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественный лимфопролиферативный процесс, одной из характерных особенностей которого является преимущественное развитие в молодом, трудоспособном возрасте. Основной пик заболеваемости, согласно литературным данным, приходится на возрастной интервал 16–35 лет. Показатели заболеваемости ЛХ не превышают 2–4 случая на 100 тыс. населения в год, в среднем по миру, и 2,1 случая на 100 тыс. населения в год, в среднем по России, однако в возрастной категории 15–24 лет встречаемость данной нозологической формы достаточно высока, к ней относится каждый шестой онкологический диагноз [Имянитов Е. Н., 2007; Поддубная И. В., 2016]. В связи с разработкой клинических рекомендаций, стандартизовавших подход к диагностике и терапии данной нозологической формы, а также разработкой современных высокоэффективных лекарственных средств уровень общей выживаемости по данным различных авторов значительно превысил данные 1990-х годов и в настоящее время может достигать 80–90% [Леонтьева А. А., Демина Е. А., 2015].

Цель работы: Проанализировать структуру заболеваемости (распределение по полу и возрасту, стадиям заболевания, морфологическим вариантам) больных лимфомой Ходжкина, состоящих на диспансерном учете в Городском гематологическом кабинете г. Новосибирска.

Материалы и методы: Был проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных карт больных с диагнозом лимфома Ходжкина, впервые установленном в период 2000–2016 гг., состоящих на диспансерном учете в Городском гематологическом кабинете г. Новосибирска.

Результаты и обсуждение: В течение 2000–2016 гг. диагноз лимфомы Ходжкина был впервые установлен у 412 больных (61,6% женщин и 38,4% мужчин), что составило 24,8% от общего числа зарегистрированных злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Средний возраст на момент проведения анализа составлял 41,7 ± 0,73 года (от 19 до 87 лет), в то время как средний возраст на момент первичной диагностики заболевания составлял 35,7 ± 0,72 года (от 18 до 81 года). Пик заболеваемости отмечается в возрастном интервале 20–39 лет. Стадирование ЛХ проводили согласно международной клинической классификации Ann-Arbor (1971 г.) с пересмотром Costwolds (1989 г.): число больных с локализованными стадиями заболевания было равно 47,8%, с распространенными 52,2%, экстранодальные поражения отмечались у 12,4% больных ЛХ. Вариант нодулярного склероза встречался в 47,5%, нодулярный склероз с лимфоидным преобладанием – в 4,7%, смешанно-клеточный вариант – в 42,1%, лимфоидное преобладание – в 4,0%, лимфоидное истощение – 1,7%, что не противоречит данным литературы [Криволапов Ю.А., 2007; Войтаник Г.Ф., 2009]. При расчете частота заболеваемости ЛХ в 2015 г. составила 2,3 на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 2,1 на 100 тыс. населения.

Заключение: Структура заболеваемости ЛХ в г. Новосибирске, проанализированная по данным Городского гематологического кабинета соответствует средним показателям по России. Проведение подобного анализа является необходимым для оценки эпидемиологии заболевания в регионе, ведения актуального регистра больных, эффективного выбора стратегии лечения в рамках программной терапии.

Меликан А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К.,
Пустовая Е.И., Судариков А.Б., Макарик Т.В., Абдуллаев А.Б., Ковригина А.М., Трацевская Т.В.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТ И ПМФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА МУТАЦИИ CALR

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Четверть пациентов с ЭТ или ПМФ являются носителями мутации гена CALR (calreticulin). Наиболее частыми вариантами являются 52-bp-делеция (тип 1) и инсерция 5-bp (мутация типа 2). Согласно данным литературы мутации 1-го типа связаны с фенотипом ПМФ и значительно более высоким риском трансформации в пост-тромбоцитомический миелофиброз при ЭТ. Мутации гена CALR 2-го типа преимущественно ассоциированы с фенотипом ЭТ, низким риском тромботических осложнений, несмотря на очень высокие показатели тромбоцитов, и индолентным клиническим течением заболевания.

Цель работы: Анализ взаимосвязи между подтипом мутации и клиническими особенностями заболевания.

Материалы и методы: С целью определения прогностического значения типа мутации в гене CALR проведен анализ медицинской документации пациентов с ПМФ и ЭТ, наблюдающихся в отделении стандартизации методов лечения ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ. В анализ включены 23 пациента с ЭТ и 23 пациента с ПМФ с мутацией гена CALR.

Результаты и обсуждение: У больных ЭТ мутация гена CALR del (тип 1) выявлена у 15 пациентов, а ins (тип 2) у 8. Соотношение мужчины:женщины равно 1:3, 1:7 в сравниваемых группах. Возраст пациентов от 18 до 75 лет (медиана 38 лет) в первой группе, от 19 до 57 лет (медиана 46 лет) во второй группе. Старше 60 лет – только двое больных (пациенты с мутацией гена CALR 1 тип). Тромбозы наблюдались у 4 пациентов с мутацией CALR 1 тип (2 случая инфаркт миокарда, тромбоз подключичной вены, тромбоз глубоких вен голени); и только у одного пациента с мутацией CALR 2 тип (инфаркт миокарда). Различий в по-

казателях клинического анализа крови не было выявлено. Со спленомегалией заболевание протекало у 6 пациентов с мутацией CALR 1 тип (максимальные размеры селезенки 166x91мм). Во второй группе пациентов спленомегалии не наблюдалось. Группа больных ПМФ включала 23 пациента: 15 с мутацией гена CALR 1 тип и 8 с мутацией гена CALR 2 тип. Соотношение мужчины: женщины равно 1,1:1 и 1,6:1. Пациентов старше 60 лет: 3 в первой группе, 2 во второй группе. Зарегистрировано 2 случая тромботических осложнений (ОНМК и тромбоз воротной вены). Данные пациенты являются носителями мутации гена CALR 1 тип. В группе больных с мутацией гена CALR 2 тип тромбозов не выявлено. Различий в показателях клинического анализа крови не было выявлено. Спленомегалия наблюдалась у 73% больных в первой группе (11 больных) и у 87% (7 больных) во второй группе.

Заключение: Таким образом, у пациентов с ЭТ в сравниваемых группах (мутация гена CALR 1 тип и мутация гена CALR 2 тип) не выявлено различий по демографическим характеристикам (пол, возраст), по показателям клинического анализа крови. У больных ЭТ с мутацией гена CALR 1 тип заболевание протекало со спленомегалией: 40% против 0% при выявлении мутации гена CALR 2 тип. Риск тромботических осложнений выше у больных ЭТ при выявлении мутации гена CALR 1 тип. Частота тромботических осложнений составила 27% и 12,5% в сравниваемых группах. У пациентов с ПМФ не выявлено достоверных различий в сравниваемых группах по демографическим характеристикам, показателям общего анализа крови, наличию спленомегалии. Риск тромбозов в данной группе низкий, составил 8% (2 случая у 24 больных). В этих случаях пациенты являлись носителями мутации CALR.

Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И., Семёнова Н.Ю., Хмельницкая Н.М.

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, РОЕМС-СИНДРОМ И ПРОДУКТИВНЫЙ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫЙ ВАСКУЛИТ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;
ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Болезнь Кастлемана (БК) – редкое, мало изученное заболевание, характеризующееся лимфоаденопатией с гиперплазией фолликулов и активным неоплазматическим, протекающее в виде двух гистологических вариантов: плазмоклеточного и гиалиново-васкулярного. При анализе секционного материала двух клинических наблюдений БК был выявлен распространённый васкулит в сосудах микро-циркуляторного русла внутренних органов, ранее не отмеченный исследователями.

Цель работы: Изучение состояния сосудов микроциркуляторного русла у больных плазмоклеточным и гиалиново-васкулярным типом БК при гистологическом исследовании биопсированных лимфатических узлов.

Материалы и методы: Исследовали гистологические срезы биопсированных лимфатических узлов при окраске гематоксилином и эозином, и реакции на антитела к CD138 для выявления плазматических клеток. Оценка сосудов проводилась как в паренхиме лимфатического узла, так и в капсуле, и в окружающей жировой клетчатке. Обследовано 15 больных БК. По данным гистологического исследования и наличия экспрессии CD138 плазмоклеточный вариант диагностирован у 8 больных (7 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 40 до 70 лет. У 5 из них доказано наличие РОЕМС-синдрома: по присутствию М-протеина, нарушенный нейро-мышечного проведения по результатам электро-нейромиографии

и других его симптомов. У 7 больных диагностирован гиалиново-васкулярный тип БК (5 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 30 до 65 лет.

Результаты и обсуждение: У всех 15 обследованных больных обнаружены проявления васкулита в виде утолщения стенок сосудов микроциркуляторного русла за счет лимфоидной инфильтрации с наличием плазматических клеток и явлений фиброза, что привело к уменьшению или полной облитерации их просвета. Наиболее выраженные изменения в виде фиброза и полной облитерацией просвета сосудов, массивной периваскулярной инфильтрацией с наличием CD138⁺-клеток были обнаружены у больных с клиникой РОЕМС-синдрома. У них же отмечалось расположение единичных CD138⁺-клеток и в толще стенок склерозированных сосудов. Фибропластические изменения сосудов у больных с РОЕМС-синдромом были наиболее выражены, что совпадало с массивными остеосклеротическими изменениями позвонков на рентгенограммах. Массивное развитие фиброза соответствует патогенезу РОЕМС-синдрома, все наблюдаемые больные с его наличием в дальнейшем скончались.

Заключение: Болезнь Кастлемана, независимо от гистологического варианта, включает в свою морфологическую картину продуктивный плазмоклеточный васкулит с поражением сосудов микроциркуляторного русла, наиболее выраженный при плазмоклеточном варианте с наличием РОЕМС-синдрома.

Михалева М.А., Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Мартынкевич И.С.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛИМФОМОЙ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

Краткое вступление: По данным разных авторов, частота развития миелодиспластического синдрома (МДС) у больных неходжкинкой лимфоцитарной лимфомой (НХЛЛ) находится в пределах 5%. Наблюдение за пациентками с сочетанными лимфо- и миелолифоидными заболеваниями вызывает клинический интерес, ввиду редкой встречаемости, снижения общей выживаемости пациентов, а также необходимо-

сти индивидуализации программ терапии в зависимости от прогностической группы каждой патологии.

Цель работы: Описание клинического случая.

Материалы и методы: Пациентку Б., 75 лет, с марта 2016 г. стали беспокоить ночные проливные поты, подъемы температуры тела выше 38°C без признаков инфекционных заболеваний; с июля 2016 г.

появилась и стала нарастать общая слабость. На основании проведенного обследования в сентябре 2016 г. (гемограмма – гемоглобин 55 г/л, лейкоциты $4,83 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 85%, тромбоциты $141 \times 10^9/\text{л}$; гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга: инфильтрация опухолевым клоном лимфоцитов 90%, иммунофенотип CD20+CD5+CD23+cytlinD1-; FISH-исследование: del(13q), del(17p), +12; КТ: лимфаденопатия подмышечных, эпитрохлеарных, медиастинальных, парааортальных лимфатических узлов) диагностирована неходжкинская лимфоцитарная лимфома IV B стадия с поражением подмышечных, эпитрохлеарных, медиастинальных, парааортальных лимфатических узлов, костного мозга (высокий риск, R-PI-4).

Результаты и обсуждение: В связи с del(17p) начата терапия Ибрутиниб+Ритуксимаб. Проведены 6 циклов лечения. Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялась анемия средней/тяжелой степеней тяжести, гемотрансфузионная зависимость. При контрольном обследовании после 6 циклов: КТ - увеличенные лимфатические узлы не выявлены, печень и селезенка нормальных размеров; миелограмма – бластные клетки (13,4%), выраженные диспластические изменения в трех ростках кроветворения; проточная цитометрия костного мозга – бласты миелоидной линейной направленности (иммунофенотип CD34+HLA-DR++CD38++cytMPO++CD117-CD13+CD33++CD14-CD64-cyCD3-CD3-CD7-CD79a-CD19-CD10- с aberrантной экспрессией CD7); гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга - комбинированное поражение МДС с избытком бластов-2

и ХЛЛ/НХЛЛ (объем 5–7%). Констатировано достижение частичной ремиссии для НХЛЛ и верифицирован диагноз: МДС с избытком бластов-2 (IPSS: высокий риск, IPSS-R: очень высокий риск). Проведены 6 циклов терапии азациитидином. Снижение гемотрансфузионной зависимости после 1 цикла. С 4 цикла лечения в заместительной гемокомпонентной терапии не нуждается. После 4 циклов терапии достигнуто клиническое улучшение: гемотрансфузионная зависимость отсутствует (концентрация гемоглобина в пределах 110–115 г/л). По данным миелограммы бласты в количестве 9,8%, диспластические изменения сохраняются только в гранулоцитарном ростке. Одновременно с лечением МДС проводилась поддерживающая терапия ибрутинибом. На этом фоне отмечено уменьшение количества остаточного опухолевого клона НХЛЛ (8,6%→5,4%→3,8%). Проявления токсичности 3–4-й степени во время терапии обоими таргетными препаратами не отмечались. Пациентке запланировано проведение контрольного обследования с целью оценки эффективности терапии МДС и статуса лимфомы.

Заключение: Полученные данные позволяют считать, что совместное применение таргетных лекарственных препаратов в лечении больных МДС и НХЛЛ, возможно и весьма эффективно. Проведение поддерживающей терапии неходжкинской лимфомы у данной категории больных позволяет осуществлять контроль за остаточным опухолевым клоном. В связи с малым количеством больных с такой сочетанной патологией необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов.

Михальцова Е.Д., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Звонков Е.Е., Кравченко С.К., Васильева В.А., Попова Н.Н., Дубняк Д.С., Королева О.М., Конова З.В., Усикова Е.В., Сидорова А.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Неходжкинские лимфомы это гетерогенная группа лимфатических опухолей различной степени злокачественности. Трансплантация аллогенного костного мозга является одним из терапевтических подходов в лечении рецидивирующих и прогрессирующих неходжкинских лимфом, основанном на таком биологическом феномене как трансплантат против лимфомы. Основными осложнениями алло-ТГСК являются РТПХ и инфекции, однако разработка новых методов лечения РТПХ позволяют оптимистичнее смотреть на это осложнение.

Цель работы: Мы проанализировали наши результаты по алло-ТГСК при лимфомах за несколько лет.

Материалы и методы: В исследование были включены больные с наиболее неблагоприятными вариантами неходжкинских лимфом, которым была выполнена алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ в период между 2009–2017 гг. Всего в анализ были включены 16 больных (8 мужчин и 8 женщин) медиана возраста составила 38 лет (19–53 лет), 3 больных синдромом Сезари (из них 2 больных находились в прогрессии заболевания), 1 больной грибовидным микозом в прогрессии, 2 больных лимфомой из клеток мантийной зоны с лейкоемизацией, 1 больной НК/Т-клеточной лейкозом/лимфомой с лейкоемизацией, 1 больной АЛК-анаплазированной Т-клеточной лимфомой в рецидиве, 1 больной В-клеточной лимфобластной лимфомой, 1 больной хроническим Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов в прогрессии, 2 больных АЛК-анапластической крупноклеточной лимфомой, 2 с периферической Т-клеточной лимфомой с поражением костного мозга, 1 больной экстракостальной Т/НК-клеточной лимфомой в прогрессии, 1 больной ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой в прогрессии. 6 больных были трансплантированы в полной ремиссии заболевания, 10 больным трансплантация была выполнена вне ремиссии. У

6 больных был родственной донор: 4 – полностью совместимые, 2 – несовместимые. У 10 больных неродственной донор: 8 – полностью совместимые, 2 несовместимые. 4 больным алло-ТГСК была выполнена в миелоаблативном режиме кондиционирования (бусульфид, циклофосфан) и 12 в режиме пониженной интенсивности (гемзар+тиопета+бендамустин; тресульфид+флударабин+мелфалан; флударабин+мелфалан; флударабин+кармустин+тиопета; флударабин+бусульфид; флударабин+мелфалан). У 13 больных в качестве источника трансплантата был использован костный мозг, а у 3 – гемопоэтические стволовые клетки крови. У 13 режим профилактики РТПХ включал АТГ, 3 больным АТГ не вводили. В качестве индукции толерантности 9 больным вводили циклофосфамид в дозе 50 мг/кг в сутки на +3, +4 день после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение: Общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК у больных лимфомами составила 77,7%, а бессобытийная выживаемость – 70,9%. Частота рецидивов у этих больных составила 5 (31,25%). Из 9 больных трансплантированных вне ремиссии все живы, рецидивов было 3 (33%). У 7 больных, у которых трансплантация была выполнена в ремиссии заболевания, у 2 развился рецидив, 2 умерли. Острая РТПХ диагностирована у 4 (25%) больных, хроническая у 1 (6,3%). У 11 больных не наблюдалось развития РТПХ. Отторжение зарегистрировано у 2 (12,5%) у больных Т-клеточными кожными лимфомами (грибовидный микоз и синдром Сезари). У больного грибовидным микозом констатирован рецидив заболевания, больной синдромом Сезари находится в ремиссии заболевания.

Заключение: Алло-ТГСК единственный эффективный метод терапии химиорезистентных неходжкинских лимфом, характеризующийся хорошими долгосрочными результатами у больных с продвинутыми стадиями заболевания.

Моор Ю.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И.

КЛИЕНТООРИЕНТИРОВАННОЕ ДОНОРСТВО КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ БЕЗОПАСНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»,
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Важнейшая задача Службы крови – поиск новых подходов к повышению эффективности мероприятий по привлечению донорских кадров и новых форм организации работы с донорами, для этого в Новосибирском центре крови была реализована коммуникационная программа развития безвозмездного донорства, которая содержала комплекс меро-

приятий, направленных на мобилизацию донорского потенциала и повышение эффективности донорства.

Цель работы: Совершенствование и повышение эффективности донорства за счет формирования пула повторных доноров в Центре крови с целью обеспечения медицинских организаций Но-

восибирской области безопасными компонентами крови в адекватном объеме.

Материал и методы: Анализу подвергнуты материалы годовых отчетов (форма № 39), Журналы заявок и выдачи компонентов крови в медицинские организации Новосибирской области за период 2012–2016 гг.

Результаты: В Новосибирском центре крови в течение 2014–2016 гг. была разработана и реализована универсальная программа развития донорства, состоящая из комплекса мероприятий, направленных на совершенствование комплексного подхода к повышению эффективности донорства, которые были реализованы посредством внутренних и внешних коммуникаций. С целью формирования стабильно развивающегося донорского сообщества с высоким показателем повторного донорства, помимо стандартных и традиционных форм организации работы с донорским контингентом, таких как проведение регулярных выездных акций, взаимодействие со СМИ, размещение рекламных материалов, в Центре крови были применены инновационные методы взаимодействия с донорами: созданы комфортные условия донации за счет удобной и интуитивно понятной навигации, современного интерьера, свободного доступа в интернет; проведены тренинги с персоналом по клиентоориентированности, использована рассылка благодарственных sms-оповещений. Указанные мероприятия позволили изменить показатели донорства и повысить общую донорскую активность на 40,3%, что позитивно отразилось на динамике производственных показателей заготовки компонентов крови, необходимых для оказания плановой и экстренной медицинской помощи в адекватном объеме. За время реализации комму-

никационной программы производство эритроцитсодержащих компонентов крови, тромбоцитного концентрата, свежемороженой плазмы карантинизированной возросло на 92,7, 72,6, 52,4% соответственно.

Интенсификация производственных показателей НЦК за период 2013–2016 гг. положительно отразилась на показателях выдачи гемоконпонентов. Для оценки удовлетворения потребности медицинских организаций в компонентах крови нами применена формула, рекомендованная ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

$$\text{Удовлетворенность, \%} = \frac{\text{Количество выданных компонентов}}{\text{Количество заявленных компонентов}} \times 100\%.$$

Анализ поступивших заявок и данных выдачи трансфузионных сред за период 2013–2016 гг. свидетельствует об увеличении доли выданных компонентов крови с 98,8 до 108,6% и полной удовлетворенности медицинских организаций г. Новосибирска.

Заключение: Реализуемая программа развития донорства позволила увеличить приток донорских кадров, преимущественно за счет повторных доноров (доля зарегистрированных повторных доноров возросла на 17,3% и совершенных ими донаций на 53,9%) и достичь высоких производственных показателей в заготовке донорской крови и основных компонентов крови. Рост удовлетворения потребностей медицинских организаций Новосибирской области в компонентах крови позволяет сделать заключение об обеспечении региона безопасными компонентами донорской крови для оказания трансфузиологической помощи в адекватном объеме.

Моор Ю.В., Хальзов К.В., Голышкова О.С., Поспелова Т.И., Гребенюк А.А.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ МЕДИЦИНСКОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ ДОНОРОВ В НОВОСИБИРСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ КРОВИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»,
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Доноры являются единственным источником получения крови и компонентов крови, которые заготавливаются для использования в клинических целях, следовательно, их ведение должно быть организовано в соответствии с высокими стандартами медицинской помощи и заботы об их здоровье и благополучии со стороны центра крови. Известно, что пребывание донора на донорском пункте более 50 минут негативно сказывается на его решении повторно сдавать кровь, поэтому эффективность организации потока доноров приобретает принципиальное значение.

Цель работы: Повысить эффективность работы регистратуры и участков, задействованных в процедуре медицинского освидетельствования доноров, сократив среднее время данного этапа для посетителей Центра крови.

Материал и методы: Проведен анализ общего хронометража процедур медицинского обследования доноров, первичного клинико-лабораторного исследования, медицинского освидетельствования врачом-трансфузиологом в двух несопряженных группах доноров Центра крови в количестве 200 человек.

Результаты: Ежедневно в Новосибирский клинический центр крови (НКЦК) обращается около 150 граждан с целью сдать донорскую кровь или ее компоненты. Для комфортного пребывания доноров в Центре крови, с целью оптимизации работы медицинского персонала и равномерности распределения донорских потоков, была изучена схема регистрации и перемещения доноров при прохождении этапов медицинского освидетельствования. В ходе проведения исследования было определено, что среднее время медицинского освидетельствования для доноров до процедуры донации составляло $51,9 \pm 0,8$ минут при условии низкой и средней наполняемости Центра крови. С целью сокращения среднего времени медицинского освидетельствования, в НКЦК была

усовершенствована логистика приема доноров, которая заключалась в следующих нововведениях: должности администратора регистратуры (для эффективного распределения доноров по потокам в зависимости от существующего запаса компонентов крови в Центре крови и потребности медицинских организаций в донорских компонентах на конкретную дату); он-лайн записи на донацию через сайт; единых алгоритмов маршрутизации доноров с распределением по потокам и первичного клинико-лабораторного исследования крови с приоритетом приема без очереди доноров афереза и кадровых доноров; должности врача-эпидемиолога (для приема доноров, у которых выявлены отклонения по результатам скринингового исследования крови на гемотрансмиссивные инфекции и/или имеется информация об инфекционных заболеваниях от внешних источников в Едином донорском центре); создания «электронной очереди» к врачу трансфузиологу.

Данные изменения в медицинских процессах позволили исключить неэффективные действия персонала, увеличить эффективность работы участков, задействованных в процедуре медицинского освидетельствования доноров на 33,4%, сократить среднее время медицинского освидетельствования для доноров в 2,2 раза – с $51,9 \pm 0,8$ до $23,6 \pm 0,5$ мин, увеличить пропускную способность регистратуры в 1,6 раза, участка комплектования донорских кадров и лаборатории в 1,8 раза.

Заключение: За счет оптимизации процессов медицинского освидетельствования доноров крови и ее компонентов, в Новосибирском клиническом центре крови удалось значительно (более чем в 2 раза) сократить время, затраченное донором, от процедуры регистрации до момента забора крови, уменьшить количество очередей при том же количестве обратившихся доноров, а также повысить удовлетворенность доноров условиями донации, предоставленными в Центре крови на 21,8%.

Моторин Д.В., Заммоева Д.Б., Бадаев Р.Ш., Бабенецкая Д.В., Ильина Н.А., Алексеева Ю.А., Анчукова Л.В., Зарицкий А.Ю.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ГАПЛО-ТГСК ПОСРЕДСТВОМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА В КОМБИНАЦИИ С ИНФУЗИЯМИ ДОНОРСКИХ ЛИМФОЦИТОВ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; БУЗ ВО ВОКБ, Вологодская областная клиническая больница

Краткое вступление: Развитие рецидива лимфомы Ходжкина после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток остается актуальной проблемой. Существующие сейчас терапевтические опции имеют ограниченную эффективность.

Цель работы: Показать безопасность и эффективность применения брентуксимаба ведотина в комбинации с инфузиями донорских лимфоцитов для лечения прогрессии лимфомы Ходжкина после трансплантации гаплоидентичных гемопоэтических клеток.

Материалы и методы: Больная лимфомой Ходжкина IVB стадии с поражением внутригрудных лимфатических узлов и легких, вариант лимфоидное истощение от февраля 2014 г. Возраст больной 23 года. Для индукции ремиссии больной провели 6 курсов ВЕАСОРР – с достижением частичной ремиссии, 2 курса ДНАР – с достижением частичной ремиссии. В частичной ремиссии 05.08.2015 проведена ауто-ТГСК с режимом кондиционирования LACE. Однако 01.2016 г. верифицирована прогрессия заболевания по данным МСКТ в виде увеличения объема

внутригрудной лимфаденопатии. На фоне продолжающейся прогрессии заболевания 10.03.2016 проведена аллогенная гапло-ТКМ, донор – мать. Режим кондиционирования – немиелоаблативный FluCyMeI, профилактика РТПХ – посттрансплантационный циклофосфан, циклоспорин А, микофенолата мофетил. Источник гемопоэтических стволовых клеток – периферическая кровь, мобилизация Г-КСФ. Восстановление тромбопоэза с Д+15. Лейкопоэза с Д+18. Полный донорский химеризм достигнут к Д+30. Наблюдалась РТПХ кожи 1-й степени. По данным МСКТ органов грудной клетки на День+30 – выявлена редукция размеров таргетных образований на 70% по сравнению с контрольным МСКТ до ТКМ. При дальнейшем стадировании сохранялась частичная ремиссия. Значимых проявлений оРТПХ на фоне плановой иммуносупрессивной терапии не отмечено. При обследовании на +6 мес выявлена прогрессия заболевания (активность внутригрудных лимфатических узлов по данным ПЭТ-КТ Deauville 4). В связи с прогрессией заболевания иммуносупрессивная терапия отменена. Несмотря на быструю отмену иммуносупрессивной терапии на Месяц+8 после гаплоидентичной ТКМ верифицирована дальнейшая прогрессия заболевания – нараста-

ние размеров внутригрудных лимфатических узлов и появление новых метаболически активных очагов. В связи с выявленной прогрессией заболевания больной начато лечение анти-CD30 брентуксимабом ведотином 1,8 мг/м² каждые 21 день с Месяц+8. На втором курсе брентуксимаба ведотина выполнена инфузия донорских лимфоцитов №1 29.12.16: доза 1 × 10⁶ CD3+/кг массы тела реципиента. Проявлений РТПХ не отмечено. Вторая инфузия донорских лимфоцитов 1 × 10⁷/кг после 6-го курса, без признаков РТПХ. Всего проведено 12 курсов терапии анти-CD30 и две инфузии донорских лимфоцитов.

Результаты и обсуждение: По данным ПЭТ/КТ после 5 курсов терапии брентуксимабом и первой инфузии донорских лимфоцитов достигнут частичный метаболический ответ. После 12 курса терапии и второй инфузии донорских лимфоцитов достигнут полный метаболический ответ. В настоящее время больная находится дома и чувствует себя хорошо.

Заключение: Таким образом, терапия брентуксимабом ведотином в комбинации с инфузиями донорских лимфоцитов оказалась эффективным методом терапии рецидива лимфомы Ходжкина после аллогенной гаплоидентичной ТКМ.

Назарова Е.Л., Зотина Е.Н., Докшина И.А., Минаева Н.В., Сухорукова Э.Е., Кривокрытова Т.В., Шардаков В.И.

КОРРЕЛЯЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров

Краткое вступление: Множественная миелома (ММ) характеризуется пролиферацией неопластических плазматических клеток и формированием внутриклональной гетерогенности на более продвинутых стадиях заболевания. К методам, которые используют для первичной диагностики, мониторинга течения болезни и клонального разнообразия ММ, относят анализ не только клональной секреции парапротеина, но и свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов. Формирование новых субклонов, обладающих преимущественным селективным ростом, является предпосылкой к прогрессированию заболевания или развитию рецидива. Считается, что клональная гетерогенность ММ обусловлена в том числе различными генетическими изменениями, которые играют важную роль в исходах патологического процесса.

Цель работы: Выявить взаимосвязь между типом секреции СЛЦ и полиморфным статусом генов иммунного ответа при ММ.

Материалы и методы: Материалом для исследования являлась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови 88 больных в дебюте ММ. Генотипирование 20 полиморфных участков 13 генов иммунного ответа осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами. Концентрацию СЛЦ каппа и лямбда в сыворотке периферической крови/моче оценивали иммунотурбидиметрическим методом.

Результаты и обсуждение: Все обследованные были разделены на две группы. В 1-ю включены 59 больных ММ с медианой возраста 59 лет, у которых выявлена секреция каппа типа СЛЦ. Во 2-ю группу вошли 29 больных ММ (медиана возраста 58 лет) и лямбда типом продукции СЛЦ.

Различий между группами по гендерным и возрастным характеристикам не найдено. При сравнении частоты гаплотипов исследованных генов иммунного ответа в обеих группах обнаружены различия, касающиеся генов TLR3, TLR9 и IL-1β (см. таблицу). СЛЦ существуют в виде двух типов: каппа и лямбда. Легкие цепи каппа кодируются геном, расположенным на хромосоме 2, лямбда – на хромосоме 22. Нами обнаружено, что в группе больных ММ с секрецией СЛЦ каппа типа достоверно чаще выявлялись носители аллеля «дикого» типа в гомо- и гетерозиготном состоянии генов TLR3 (Phe42ILeu) и IL1β (C-3953T), а также мутантного аллеля в гаплотипах гена TLR9 (A2848G). Анализ СЛЦ у больных ММ приобретает особое значение в прогнозировании полноты ремиссии, поскольку противоопухолевый ответ по результатам их определения наступает раньше, в сравнении с результатами стандартных иммунохимических исследований. Известно, что изменения в процессах продукции тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов при ММ являются маркером эволюции субклонов, а также одним из маркеров минимальной остаточной болезни.

Заключение: Выявленные в данном исследовании особенности молекулярного профиля генов TLR3, TLR9 и IL-1β могут являться одним из типов драйверных мутаций, приводящих к смене клона в процессе развития и течения ММ. Секреция СЛЦ каппа типа считается более благоприятным при данном заболевании, чем СЛЦ лямбда. Оба гена – СЛЦ каппа и IL1β расположены на хромосоме 2, поэтому мутации в гене IL1β, также могут обладать прогностической значимостью при ММ. Учитывая пилотный характер данных исследований и отсутствие подобных работ, требуются дальнейшие изыскания в данном направлении.

Накостоев И.М., Рыжко В.В., Варламова Е.Ю., Обухова Т.Н., Грачев А.Е., Данилина А.М., Канаева М.Л., Новикова А.А., Грибанова Е.О.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Множественная миелома (ММ) является гетерогенным заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ) от 3 до 10 лет. В течение последних 15–20 лет медиана ОВ больных ММ значительно увеличилась. Это связано в первую очередь с появлением новых препаратов и внедрением ауто-ТСКК. Однако в группе больных высокого риска медиана выживаемости по-прежнему не превышает 3 лет.

Цель работы: Показать необходимость индивидуального подхода к терапии пациентов с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы: В ретроспективный анализ было включено 22 случая впервые диагностированной ММ, в которых продолжительность жизни больных составила менее 3х лет. Анализ включал в себя: стадию на момент установления диагноза по классификации Durie-Salmon (DS), International Staging System (ISS) с пересмотром в соответствии с обновленной системой стадирования (R-ISS); результаты цитогенетического исследования; химиотерапию (количество линий терапии, включение новых агентов).

Результаты и обсуждение: При распределении по стадии заболевания большинство пациентов имели III стадию как по DS, так и по ISS. У 14 (63,6%) больных заболевание дебютировало с почечной недостаточности (ШБ стадия по DS), а при стадировании по R-ISS все пациенты были отнесены к III стадии. Повышенный уровень ЛДГ отмечался у 18 (81,8%) больных, у 14 (63,6%) больных были обнаружены

мягкотканые компоненты, экстрамедуллярные очаги у 3 (13,6%). Картиологическое исследование у 8 больных не выполнено. Цитогенетические aberrации: 7 (50%) из 14 больных выявлена делеция 13 хромосомы, у 3 (21,4%) t(11;14), у 1 (7,1%) большого t(14;16), у 4 (28,6%) больных выявлена перестройка гена тяжелых цепей Ig с неустановленным хромосомным партнером, делеция 17 хромосомы выявлена у 2 (14,3%) больных. Во всех случаях была проведена 1-я линия терапии с включением бортезомиба. Во 2-й и последующих линиях использовался леналидомид (53%) и другие программы, включающие талидомид, бендамустин (47%). Ответ на лечение: у 9 (41%) больных был получен очень хороший частичный ответ, у 7 (32%) частичный ответ, 6 (27%) больных не ответили на терапию. Ни одному из больных не удалось выполнить высокодозную терапию с ауто-ТСКК в связи непрерывно рецидивирующим течением заболевания. Медиана выживаемости составила 8 (2–28) мес.

Заключение: Все пациенты по прогнозу относились к группе высокого риска. Стратификация риска больных ММ важна для прогноза выживаемости и определения индивидуальной стратегии терапии. Высокая эффективность новых препаратов в отношении пациентов стандартного риска не всегда столь же эффективна в отношении пациентов из группы высокого риска. В настоящее время не существует единого подхода по тактике терапии больных из группы высокого риска.

Нарейко М.В., Менделеева Л.П., Суринов В.Л., Сергеева А.С., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Покровская О.С., Дроков М.Ю., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Множественная миелома (ММ) характеризуется злокачественной трансформацией В-лимфоцитов с увеличением количества плазматических клеток, секретирующих моноклональные иммуноглобулины. Генетические события, сопутствующие трансформации клеток ММ, пока остаются до конца не идентифицированными. В 10–40% случаев обнаружены мутации в генах семейства RAS в кодонах 12, 13 и 61. Мутации в этих кодонах являются активирующими. Считается, что именно с ними связано нарушение регуляции митоген-активируемого протеин-киназного (МАРК) пути, что повышает пролиферативную активность клеток. В ядре клетки пролиферация активируется за счет транскрипционного фактора c-MYC, экспрессия которого в 60% случаев повышена.

Цель работы: Настоящая работа посвящена поиску взаимосвязи между изменением функционирования сигнального пути МАРК в субстрате опухоли и характером ответа на терапию больных ММ.

Материалы и методы: В исследование включено 56 больных с впервые диагностированной ММ и 9 здоровых доноров костного мозга. Средний возраст больных ММ составил 56 (29–77) лет, доноров – 32 (24–41) года. Забор костного мозга у больных осуществлялся до начала противоопухолевой терапии. Все последующие лабораторные исследования проводили на опухолевом субстрате ММ – клетках, имеющих фенотип CD138+. Экспрессию гена c-MYC определяли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR). Мутационный анализ генов семейства RAS проводился методом секвенирования по Сенгеру 2 и 3 экзонов генов K-RAS и N-RAS. Лечение по схеме VCD/PAD было начато 56 больным ММ. Трансплантация аутологичных стволовых клеток была выполнена 26 больным. Противоопухолевый ответ оценивали по окончании индукционного этапа в соответствии с критериями IMWG, 2014.

Результаты и обсуждение: Для 41 больного был определен мутационный статус генов семейства RAS. Мутации были выявлены у 18 больных, из них у 1 больного в гене K-RAS были найдены одновременно 2 разные мутации, а у другого больного – 2 мутации в гене N-RAS. Таким образом, всего было обнаружено 20 мутаций, из них в гене N-RAS – у 13, в гене K-RAS – у 7. Интересно отметить, что в 1 из 7 случаев мутация в гене K-RAS находилась в гомозиготном состоянии. Уровень экспрессии гена c-MYC был определен для 31 больного и 9 здоровых доноров. За нормальный уровень экспрессии принимали средние значения, полученные для доноров. Повышенная экспрессия гена c-MYC наблюдалась у 22 больных. У 7 больных наблюдалась одновременная активация гена RAS и повышенная экспрессия гена c-MYC. Сопоставление уровня экспрессии гена c-MYC и длительности выживаемости без прогрессии (ВБП) показало, что уровень экспрессии гена c-MYC играет существенную роль в формировании прогноза длительности ВБП (рис. 1). Однако, при включении в анализ данных по мутационному статусу генов семейства RAS, было определено, что именно в тех случаях, когда в клетках были обнаружены мутации в генах RAS длительность ВБП оказалась существенно меньшей (рис. 2).

Заключение: У пациентов с «диким» типом генов семейства RAS независимо от уровня экспрессии гена c-MYC наблюдалась наиболее длительная продолжительность ВБП. В группе пациентов с одномоментной активацией генов RAS и c-MYC определен повышенный риск развития рецидива заболевания. Комбинация мутантного гена RAS с нормальным уровнем экспрессии гена c-MYC сопровождалась промежуточными показателями ВБП. Достоверность полученных различий, указывает на высокую вероятность того, что повышенная экспрессия гена c-MYC может являться неблагоприятным прогностическим фактором, только в случае, если активирован МАРК сигнальный путь за счет мутантного гена RAS.

Никитин Е.Н.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Краткое вступление: Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) – редкое заболевание, встречающееся в 5–15% всех случаев острых миелоидных лейкозов. В Удмуртской Республике его частота составляет 9,5%. Особенностью ОПЛ является выраженный геморрагический синдром, обусловленный глубокой тромбоцитопенией, коагулопатией и развитием синдрома ДВС. Из трудно излечимого заболевания, благодаря особым подходам в лечении, оно превратилось в заболевание с высокой степенью излеченности. Однако некоторые вопросы лечения ОПЛ до сих пор не нашли однозначного ответа, что может повышать риск принятия ошибочных решений, особенно в учреждениях с ограниченным опытом лечения.

Цель работы: Анализ клинико-морфологических проявлений ОПЛ, результатов лечения и выживаемости больных в Удмуртской Республике.

Материалы и методы: Под наблюдением с сентября 2009 по апрель 2017 г. в БУЗ УР «1-я Республиканская клиническая больница» Минздрава УР г. Ижевска находились 17 больных ОПЛ (14 женщин и 3 мужчины) в возрасте от 23 до 66 лет ($43,94 \pm 3,6$ лет). Диагностику и лечение больных ОПЛ осуществляли согласно национальным клиническим рекомендациям (2013 г.). Выживаемость оценивали по кривым Каплана-Майера. У одной 22-летней больной ОПЛ впервые выявлен на сроке беременности 24–25 нед (II триместр). Ей до родов проведены 2 курса химиотерапии (индукция/консолидация ремиссии) по схеме «7+3+ATRA» (цитарабин 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки, 7 дней; даунорубин 45 мг/м² в/в 1 раз в день, 3 дня; ATRA 45 мг/м² внутрь ежедневно, 35 дней) до достижения молекулярной ремиссии. На сроке беременности 36 нед проведено родоразрешение живым недоношенным плодом операцией кесарево сечение. После родов проведены еще 2 курса консолидации ремиссии по схеме «7+3» с даунорубином 60 мг/м² и 15 курсов поддерживающего лечения в течение 2,5 лет по «ротационной» программе.

Результаты и обсуждение: В результате программного лечения у 14 (82,35%) больных достигнута полная клинико-гематологическая и/или молекулярная ремиссия, причем у 10 (58,82%) из них – после 1-го индукционного курса. Смерть до начала лечения или на этапах индукции/консолидации констатирована у 3 (17,65%) больных старше 60 лет, что не отличалось от частоты общей внутрибольничной смертности больных ОПЛ (17,1%) в исследованиях Levin A. и соавт. (2016 г.). Причиной смерти явились выраженные геморрагии (ДВС-синдром, кровоизлияние в мозг), инфекция (тяжелая двусторонняя пневмония), острый коронарный синдром с развитием легочно-сердечной недостаточности. В настоящее время 6 больных сняты с лечения, состоят на диспансерном учете у гематолога, 8 больных находятся на разных этапах терапии. Пациентка, у которой ОПЛ выявлен во время беременности, также снята с терапии, находится в ремиссии 6 лет. Ребенок растет и развивается нормально. У 2 больных наблюдался поздний рецидив после снятия с программного лечения (через 4 года от начала терапии): у одного из них достигнута повторная ремиссия, у второго после достигнутой ремиссии возник очередной ранний рецидив и достигнута вновь третья полная ремиссия.

Заключение: 5-летняя общая выживаемость 17 больных ОПЛ, получавших стандартную химиотерапию (7+3 + ATRA), 2 курса консолидации и 2 года поддерживающей терапии составила 88%, безрецидивная выживаемость – 82%, вероятность сохранения полной ремиссии – 94%, что достоверно не отличалось от показателей выживаемости 102 больных ОПЛ, представленных Российской научно-исследовательской группой – 68,3, 77,4 и 89,5% соответственно (2007 г.). Ранняя летальность и летальность в период полной ремиссии составили 11,77 и 5,88% соответственно, что также сопоставимо с данными других авторов.

Никитин Е.Н., Ипатов Н.Г.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ;
БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

Краткое вступление: Особенности клинического течения гемофилии значительно снижают качество жизни пациентов и зачастую могут угрожать жизни больных, а развивающиеся осложнения в ряде случаев приводят к ранней стойкой утрате трудоспособности больных. На сегодняшний день актуальна проблема ранней диагностики этого заболевания, постановки на диспансерный учет у врача-гематолога, проведения адекватного лечения и профилактики кровотечений. В настоящее время профилактика – общепризнанный в мире стандарт лечения пациентов с тяжелой гемофилией.

Цель работы: Оценка клинической эффективности профилактического лечения больных гемофилией

Материалы и методы: Проведен анализ медицинских стационарных и амбулаторных карт 94 больных (76 больных гемофилией А и 18 больных гемофилией В) в возрасте 0,3–70 ($31,12 \pm 1,2$) лет, находящихся под диспансерным наблюдением гематологов БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, из них 63 (67,02%) взрослых и 31 (33,97%) детей до 18 лет. Ингибиторные формы выявлены у 3 (3,19%) больных с титром ингибитора в среднем 13,2 БЕ (9,25 БЕ; 27,2 БЕ и 3 БЕ). Больным тяжелой и среднетяжелой формой заболевания с 2005 г. проводят профилактическое лечение концентратами фактора VIII – FVIII (гемофилия А – по 25 МЕ/кг 3 раза в неделю) и фактора IX – FIX (гемофилия В – по 25 МЕ/кг 2 раза в неделю). Больным ингибиторной формой гемофилии назначали лечение препаратами шунтирующего механизма действия Эптаког-альфа (рекомбинантный активированный FVIIIa) по 90 мкг/кг ежедневно (Коагил-VII и Ново-Сэвен) и АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс (FII, FIX, FX преимущественно в неактивной форме, активированный FVII) по 50 ЕД/кг каждый 2-й день или по 85 ЕД/кг 2 раза в неделю. Профилактическим лечением охвачены 44(46,81%) больных: из них 37(84,09%)

больных гемофилией А и 7(15,91%) больных гемофилией В. Среди пациентов, получавших профилактическое лечение, было 31(70,45%) взрослых и 13(29,54%) детей. 26(59,09%) больных были инвалидами, преимущественно с поражением опорно-двигательного аппарата, из них 7(15,9%) инвалидов II группы, 9(20,4%) III группы, 10(22,7%) инвалидов с детства. Больные гепатитом С составили 27%, гепатитом В – 2,2%. Эффективность профилактического лечения оценивали по эпизодам кровотечений, случаям возникновения постгеморрагической анемии и по частоте госпитализации.

Результаты и обсуждение: За 3-летний период до профилактического лечения на 1 пациента в год приходилось в среднем 3,2 случая гемартрозов в крупные суставы (коленные, голеностопные, локтевые и плечевые), 4,5 – межмышечных и подкожных гематом, 8,1 – кровотечений из порезов и мелких ран мягких тканей, носовых, десневых, луночковых после удаления зубов, почечных, желудочно-кишечных, а на фоне профилактики за тот же срок – 1,04, 1,2 и 1,6 соответственно; $p < 0,001$. До профилактического лечения постгеморрагическая железодефицитная анемия развивалась у 16 (37,04%) больных, а на фоне его – у 7(15,9%); $p < 0,01$. Случаи госпитализации больных в гематологическое отделение до начала профилактического лечения составили 28,42 в год, на фоне профилактики – 9,81, а в ортопедическое отделение – 13,3 и 3,8 соответственно ($p < 0,001$).

Заключение: Проведение длительного профилактического заместительного лечения у больных гемофилией было эффективно, что обеспечивало значимое снижение годичных случаев гемартрозов в 3,1 раза, гематом в 3,75 раз, кровотечений в 5,1 раза, постгеморрагических железодефицитных анемий в 2,3 раза. Случаи госпитализации больных гемофилией в гематологическое отделение снизились в 2,9 раза, в ортопедическое в 3,5 раза.

Овсепян В.А., Трегубова Е.В, Минаева Н.В.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА И ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА, г. Киров, Россия

Краткое вступление: Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – 3-фазное клональное миелолипролиферативное заболевание, пусковым механизмом развития которого является специфическая транслокация $t(9;22)(q34;q11)$, приводящая к образованию на укороченной (так называемой «филадельфийской», Ph) хромосоме 22 химерного онкогена BCR-ABL. В последнее время в качестве возможного фактора, влияющего на возникновение и прогрессирование злокачественных новообразований, включая ХМЛ, все большее внимание привлекают конституциональные особенности генома, в частности, функционально значимый полиморфизм генов ферментов 2 фазы биотрансформации ксенобиотиков, участвующих в детоксикации широкого круга экзогенных и эндогенных веществ, способных повредить клеточный геном.

Цель исследования – изучение полиморфизмов генов 2 фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTM1 (large deletion), GSTT1 (large deletion), GSTP1 (rs1695 A>G) и NQO1 (rs1800566 609C>T) как возможных факторов патогенеза и общей выживаемости при ХМЛ.

Материалы и методы: Материалом для исследования полиморфизмов послужила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови 150 больных ХМЛ и 314 практически здоровых лиц. Генотипирование делеционного («нулевого») полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 проводили методом мультиплексной ПЦР, полиморфного локуса rs1695 A > G гена GSTP1 – методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, а полиморфного локуса rs1800566 609C>T гена NQO1 – методом одноэтапной 3-праймерной ARMS-ПЦР (ARMS – amplification refractory mutation system). Группу риска ХМЛ по J. Sokal определяли на основании расчетных показателей в дебюте болезни с учетом таких данных первичного обследования пациента, как возраст больного на момент постановки диагноза, размер селезенки, число тромбоцитов и процент бластов

в периферической крови. При проведении сравнительного анализа распределения больных с разными индексами риска среди носителей различных полиморфных вариантов вышеуказанных генов группы с промежуточным и низким риском по J. Sokal были объединены в одну группу из 65 больных – группу невысокого риска. Группа высокого риска состояла из 30 больных. Ассоциацию изучаемых генотипов с риском ХМЛ или с группами риска по J. Sokal оценивали по отношению шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при уровне доверия 95%.

Результаты и обсуждение: В результате проведенных исследований установлено, что гомозиготное носительство делеционного («нулевого») аллеля гена GSTT1 повышает риск ХМЛ в 2,3 раза (OR2,33; 95% CI 1,46–3,7; $p = 0,0003$), в то время как полиморфизмы генов GSTM1 (large deletion), GSTP1(rs1695 A>G) и NQO1 (rs1800566 609C>T) не влияют на риск развития заболевания. Не выявлено статистически значимых различий между частотами встречаемости полиморфных вариантов генов ФБК в разных группах риска по J. Sokal при монолокусном, или раздельном, анализе. В то же время биллокусный анализ показал, что совместное носительство «нулевого» генотипа гена GSTT1 и Т-аллель содержащих генотипов гена NQO1 статистически значимо ассоциируется с группой высокого риска по J. Sokal (OR 4,66; 95% CI 1,32–16,44; $p = 0,01$). Эти данные указывают на роль межгенного взаимодействия как возможного фактора, влияющего на общую выживаемость больных ХМЛ.

Заключение: Таким образом, из полученных результатов следует, что «нулевой» генотип гена GSTT1 является возможным фактором риска развития ХМЛ, а совместное носительство указанного генотипа и Т-аллель содержащих генотипов гена NQO1 – фактором неблагоприятного прогноза у больных.

Омарова К.О., Тулебаева А.Б.

О РЕЗУЛЬТАТАХ И ПРОБЛЕМАХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

РГП на ПХВ Научный центр педиатрии и детской хирургии Минздрава Республики Казахстан

Краткое вступление: В Научном центре педиатрии и детской хирургии с 1993 г. лечение детей с острым лейкозом проводятся по протоколам BFM (Германия). С 2012 г. внедрена технология ТГСК.

Цель работы: Анализ результатов родственной алло- и гапло-ТГСК у детей с онкогематологическими заболеваниями и о перспективах развития ТГСК в Республике Казахстан.

Материалы и методы: Проведено 19 алло-ТГСК, в 14 случаях донорами были братья, сестры, в 5 случаях гапло-родители. Четырем пациентам применили TCR αβ/CD19 деплетированные ГСК периферической крови. Распределение пациентов по нозологиям: 8 детей с острым лимфобластным лейкозом, 5 – с острым миелобластным лейкозом, 4 – с апластической анемией, 1 ребенок с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом, 1 ребенок с первичным иммунодефицитом (ТКИН). До ТГСК 16 (84,2%) детей имели сопутствующий диагноз вирусного гепатита С, все являлись носителями CMV-инфекции. Режим кондиционирования больных АА включал: флудару, циклофосфан, АТГ. В профилактике РТПХ у этих больных применялся: у 1 больного CSA, микрофенолат мофетил, у остальных 4 детей: циклоспорин и метатрексат. В режимы кондиционирования у детей, больных ОМЛ и ОЛЛ были включены треоосульфат, циклофосфан, мелфалан. Для профилактики РТПХ получали такролимус и метатрексат. Ребенку с ЮММЛ использовался такой же режим кондиционирования, а в профилактике РТПХ – циклоспорин. Гаплоидентичные трансплантации проведены у 5 больных, 3 детей с ОЛЛ, 1 ребенок с ОМЛ, 1 больной ТКИН. У 4 больных применили TCRαβ/CD19 деплетированные ГСК периферической крови. У 1 больного источником CD34-клеток был костный мозг; с введением на +3+4 дни циклофосфана, для профилактики РТПХ – микрофенолат мофетил и такролимус.

Результаты и обсуждение: В среднем приживление трансплантата отмечалось к +20 дню после ТГСК. Осложнениями алло-трансплантации были: активация CMV у 75% детей; токсические поражения пищеварительного тракта с развитием белково-электролитных изменений в 25% случаев, токсический гепатит у 9%, отмечено 2 случая острой РТПХ и 2 случая хронической РТПХ. У 4 детей после алло-ТГСК развились рецидивы. Одному из этих больных (ОМЛ) после предварительной полихимиотерапии проведена повторная трансплантация от того же донора, после чего наступила ремиссия, продолжается 18 мес. Вторую трансплантацию проводили также больному со сверхтяжелой формой приобретенной апластической анемией в связи с гипофункцией трансплантата, но безуспешно. Таким образом, у 8 детей после алло-ТГСК сохраняется полный донорский химеризм. У девочки с ЮММЛ ремиссия продолжается 48 мес. У 3 из 5 больных после гапло-ТГСК удерживается ремиссия, определяется донорский химеризм. Общая выживаемость после алло-ТГСК составила 62,5%.

Заключение: Перспективы ТГСК в нашей стране связаны с развитием следующих направлений:

- наиболее актуальный вопрос в настоящее время – это создание донорского регистра страны;
- в перспективе предстоит совершенствование технологии и расширение объема трансплантации у детей, внедрение неродственной ТГСК и развитие гаплоидентичной трансплантации;
- для повышения эффективности ТГСК следует развивать и сделать доступным любой вариант клеточной терапии; внедрять режимы кондиционирования с использованием новых препаратов.

Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Коробова А.Г., Федорова А.В., Грибанова Е.О., Савченко В.Г.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИМИ БАКТЕРИЯМИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В последние годы отмечается увеличение доли полирезистентных бактерий в спектре возбудителей инфекций у больных острыми лейкозами. Одним из основных факторов риска инфекций, обусловленных полирезистентными бактериями, является колонизация слизистой оболочки кишечника идентичными по виду микроорганизмами.

Цель работы: Изучить результаты применения антибиотиков у больных острыми лейкозами с колонизацией неферментирующими бактериями.

Материалы и методы: Проспективное исследование (2013–2015 гг.) включало взрослых больных de novo острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ). Период наблюдения за больными составил 180 дней. В качестве антибиотиков

1-го этапа использовали цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам. Модификацию антимикробной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований; при персистирующей лихорадке неясной этиологии выполняли замену антибиотиков 1-го этапа на карбапенем (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем). В анализ были включены эпизоды инфекции у больных с колонизацией неферментирующими бактериями в сочетании и без сочетания с продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Эпизоды инфекции с колонизацией только энтеробактериями с продукцией БЛРС были исключены из исследования.

Результаты и обсуждение: Исследование включало 110 больных (66 ОМЛ, 44 ОЛЛ; медиана возраста 32 года), у которых возникло 242 эпизода инфекции, из них клинически и микробиологически доказанные инфекции (пневмония 61, инфекция мягких тканей 47, бактериемия 45) составили 63%, лихорадка неясной этиологии – 37%. Гранулоцитопению регистрировали в 227 (93%) эпизодах инфекции с медианой продолжительности в 17 (1-96) дней. Колонизация кишечника неферментирующими бактериями перед назначением антибиотиков была в 33 (14%) эпизодах инфекции, из которых в 2 случаях – одновременно двумя разными видами неферментирующих микроорганизмов. Таким образом, было выделено 35 изолятов неферментирующих бактерий, включая 27 (77%) – *P. aeruginosa* и 8 (23%) – *S. maltophilia*. У больных с колонизацией неферментирующими бактериями в сравнении с больными без колонизации этими микроорганизмами были ниже эффективность антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии (12% против 36%; $p = 0,007$), преобладало излечение от применения карбапенемов в сочетании с другими антибиотиками (73% против 44%; $p = 0,03$) и была продолжительнее длительность применения антибиотиков (16 дней против 13 дней; $p = 0,05$) (см. таблицу). Эффективность антибиотиков в лечении эпизодов инфекции у больных с колонизацией неферментирующими бактериями и без колонизации.

Заключение: У больных с колонизацией неферментирующими бактериями в сравнении с больными без колонизации были ниже эффективность антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии, преобладало излечение от применения карбапенемов в сочетании с другими антибиотиками и была продолжительнее длительность применения антимикробных препаратов.

Показатель	Колонизацией неферментирующими бактериями		p
	да (n = 33)	нет (n = 145)	
Эффективность антибиотиков 1-го этапа:			
– в режиме монотерапии	11 (33%)	71 (49%)	0,12
– в сочетании с другими антибиотиками	4 (12%)	52 (36%)	0,007
	7 (21%)	19 (13%)	0,27
Назначение карбапенемов	22 (67%)	73 (50%)	0,12
Эффективность карбапенемов	22 (100%)	68 (93%)	0,6
– в режиме монотерапии	6 (27%)	36 (49%)	0,09
– в сочетании с другими антибиотиками	16 (73%)	32 (44%)	0,03
Длительность применения антибиотиков, дни	16 (4–67)	13 (2–70)	0,05

Очирова О.Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАРГЕНТНОЙ ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ РН-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, Россия

Краткое вступление: Еще до недавнего времени основными видами терапии хронических Рн-негативных миелопролиферативных заболеваний были циторедуктивные препараты, в основном гидроксимочевина, иммуномодулирующие препараты (интерферон), трансплантация аллогенного костного мозга. После открытия активирующей мутации JAK2 V617F начался новый период в диагностике и оценке прогноза больных хМПЗ. 1-й мишенью, к которой были подобраны соответствующие ингибиторы, был белок JAK2. В настоящее время разработано несколько молекул, ингибирующих функцию JAK 2, которые находятся на разных стадиях испытаний. Первым, и пока единственным препаратом, который успешно прошел все этапы клинических исследований, доказав свою эффективность у пациентов с первичным миелофиброзом, пост-полициитемическим и пост-тромбоцитемическим миелофиброзом, а также истинной полицитемией, является руксолитиниб (INCB018424, Джакави).

Цель работы: Оценка опыта применения руксолитиниба у 4 больных первичным миелофиброзом и пост-полициитемическим миелофиброзом, которые наблюдаются на базе гематологического отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко, г. Улан-Удэ.

Материалы и методы: Представлены результаты терапии руксолитинибом 4 пациентов с диагнозами первичный миелофиброз и пост-полициитемический миелофиброз. Оценена эффективность препарата в лечении основного заболевания и сделаны выводы, насколько наблюдаемый результат будет соответствовать тем данным, которые представлены в публикациях официальных результатов 3-й фазы клинических исследований препарата, а именно его эффективность по уменьшению объема селезенки, уменьшению выраженности симптомов и нормализации картины крови. Оценка состояния больных проведена в начале терапии и в ноябре 2017 г.

Результаты и обсуждение: 4 пациента (3 мужчин и 1 женщина) возраст от 30 до 60 лет. Длительность заболевания варьировалась от 5 до 35 лет (постполициитемический миелофиброз), все пациенты получали терапию гидроксикарбамидом и интерферонами, на момент перевода на таргетную терапию руксолитинибом эффективность предыдущих методов терапии была исчерпана вследствие нежелательных явлений или неэффективности. Длительность приема руксолитиниба составила от 6 мес до 2 лет. После начала терапии руксолитинибом у всех пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика заболевания, которая заключалась в уменьшении размеров селезенки; уменьшении выраженности симптоматики (у всех 4 пациентов отмечалось уменьшение выраженности слабости, одышки, потливости и кожного зуда, повышение двигательной активности); у 3 пациентов отмечалось уменьшение селезеночных симптомов (тяжесть в левом подребере и чувство раннего насыщения). У всех больных наблюдается нормализация показателей крови и, в одном из случаев, в снижении потребности в гемотрансфузиях (средний уровень гемоглобина на начало терапии: 91 г/л, ноябрь 2017 г – 112 г/л, средний уровень тромбоцитов $187 \times 10^9/л$ и $218 \times 10^9/л$, средний уровень эритроцитов – $3,27 \times 10^{12}/л$ и $4,19 \times 10^{12}/л$). 2 пациентам дозировка препарата была повышена до 20 мг 2 раза в сутки с 5 и 10 мг 2 раза в сутки соответственно. Ни в одном из 4 случаев мы не наблюдали серьезных нежелательных явлений, которые бы приводили к частичной или полной отмене терапии руксолитинибом.

Заключение: Сделать какие-либо статистические выводы по 4 больным не представляется возможным, однако нельзя не отметить, что результаты терапии руксолитинибом соответствуют тем данным, которые были представлены на больших группах больных в исследованиях 3 фазы COMFORT-I и COMFORT-II.

Очирова О.Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТАРГЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко, г. Улан-Удэ Республика Бурятия, Россия

Краткое вступление: Пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) относят к заболеваниям с неконтролируемой активацией системы комплемента, которое сопровождается хроническим внутрисосудистым гемолизом, синдромами костномозговой недостаточности, приводит к системным угрожающим жизни осложнениям, прежде всего, патологии почек и тромбозам

Цель работы: Оценка эффективности таргетного контроля гемолиза при ПНГ при длительном применении экулизумаба у больных ПНГ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: Мы провели анализ 5 клинических случаев больных ПНГ (3 женщины и 2 мужчины) в возрасте от 28 до 38 лет длительно получавших терапию экулизумабом в нашей клинике за период 2012–2017 гг. 2 больных имеют диагноз классической гемолитической ПНГ, 3 больных – АА/ПНГ. Длительность терапии экулизумабом у 4 больных составила от 4 до 4,5 лет, у 1 пациента 1 год. Мы проанализировали клинические и лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза при ПНГ, клон ПНГ, осложнения за период болезни, эффективность поддерживающего лечения до назначения таргетной терапии и длительную эффективность экулизумаба.

Результаты и обсуждение: На момент диагностики ПНГ зафиксированы жалобы на выраженную слабость и утомляемость, гемоглобинурию, головные боли, абдоминальный болевой синдром, дисфагию, снижение зрения, а также тромботические осложнения. У всех пациентов обнаружен высокий клон ПНГ: на гранулоцитах 90–98%, на моноцитах 88–98%, на эритроцитах 17–97%. Выявлено превышение ЛДГ допустимой лабораторной нормы от 2,5 раз до 25 норм (более 8800 ЕД/л). По показателям крови обнаруживалось снижение количества эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов у всех пациентов. Все пациенты регулярно госпитализировались с ухудшением самочувствия, не смотря на то, что получали симптоматиче-

скую терапию. В разные периоды времени все пациенты получили назначение экулизумаба с целью контроля хронического внутрисосудистого гемолиза при ПНГ по схеме, одобренной в РФ. На фоне таргетной терапии произошли быстрые и выраженные изменения самочувствия и клинико-лабораторных показателей у всех 5 пациентов. На сегодня 4 пациента продолжают терапию экулизумабом (2 больных классической гемолитической формой ПНГ и 2 больных АА/ПНГ: жалобы отсутствуют, зависимости от гемотрансфузий нет, ЛДГ в пределах нормы, социально активны, один из больных АА/ПНГ готовится к ТКМ. 5-й больной АА/ПНГ, который ранее получал экулизумаб с хорошим эффектом, был успешно трансплантирован аллогенными неродственными ГСК по причине неэффективности предшествующей иммуносупрессивной терапии: жалоб нет, клон ПНГ не обнаружен, показатели крови соответствуют лабораторной норме, экулизумаб был отменен. Мы обнаружили, что у пациентов случались эпизоды возвращения симптомов гемолиза при пропуске инфузии экулизумаба в 4–5 нед. Данный пропуск не был связан с нарушением compliance или предписанного врачом режима лечения. Проведя анализ 5 клинических историй, мы убедились, что длительный почти 5-летний опыт применения таргетной терапии ПНГ был эффективным, безопасным и позволил пациентам вернуться к привычному образу жизни, а случай успешной ТГСК при АА/ПНГ на фоне длительного таргетного контроля внутрисосудистого гемолиза экулизумабом позволил уберечь пациента от возможных осложнений ПНГ и предоставил время для поиска донора и подготовки к трансплантации с целью успешного лечения АА.

Заключение: Экулизумабом показал высокую эффективность и благоприятный профиль переносимости в контроле внутрисосудистого гемолиза при ПНГ в условиях реальной клинической практики гематолога и убедил в улучшении качества жизни больных ПНГ.

Пивник А.В., Петренко А.А., Марьина С.А.

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА В СОЧЕТАНИИ С М-ГРАДИЕНТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ПО 10 БОЛЬНЫМ

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗ г. Москва;

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: ПККА – редкий синдром, при котором уменьшается количество предшественников эритроидных клеток в костном мозге, и проявляется нормохромной, нормоцитарной анемией с ретикулоцитопенией, признаками перегрузки организма железом, высоким уровнем эритропоэтина. Основной причиной возникновения ПККА является аутоиммунный процесс, который подтверждается обнаружением антител к МАЭМ (межвидовой антиген эритробластов млекопитающих) и антител к Pfl-антигену эритроцитов. К другим причинам относятся инфекция парвовирусом В19 и 5q-синдром. Появление М-градиента у больных ПККА редкое сочетание; оно выделено в отдельную форму ПККА. У пациентов с данным сочетанием, стандартной методикой, выявляют в сыворотке крови М-градиент, представленный одним классом тяжелых и одним типом легких цепей. У 10 (7,4%) из 134 больных выявлено такое сочетание.

Цель работы: Показать эволюцию клинической картины, исходы в ответ на лечение. Дать иммунохимическую оценку М-градиента, с целью определения – является ли М-градиент суммой двух типов антител – антител к МАЭМ эритрокариоцитов и антител второго порядка к первым антителам, т.е. антиэритрокариотарным.

Материалы и методы: По результатам в PubMed найдено 6 статей на эту тему. Описана клиничко-лабораторная картина 10 пациентов. Эмпирически выявлена наиболее эффективная схема лечения: циклофосфан в дозе 200–400 мг 2–3 раза в неделю до суммарной дозы 6–10 г и преднизолон

«ударными» курсами 100–120 мг внутрь и 180–240 мг/день внутривенно, в течение 5 дней. На 6-й день инъекции преднизолона отменяли, с 7-го дня – таблетированный препарат за 2–3 дня отменяли полностью. С интервалом в 1 неделю этот курс повторяли от 1 до 3 раз. У 4 больных проведен прицельный иммуноферментный анализ М-градиента.

Результаты и обсуждение: Описаны результаты клинического течения, выполненных методов исследования и проведенной терапии у 10 больных. У 6 пациентов получены ремиссии, в сроки от 9 мес до 22 лет наблюдения. Показано, что в сыворотке крови больных нет антител к эритрокариотам – ни прямых, ни антиидиотипических. Сам М-градиент представлен олигоклонами IgG (у 9 больных) и IgA (у 1 больного), при титровании состоял из IgG lambda в 4 случаях, IgG kappa в 5 случаях и IgA kappa в одном – которые при стандартном менее чувствительном анализе выглядят как истинный М-градиент.

Заключение: Представлены данные по ПККА в сочетанной с М-градиентом у 10 пациентов. Приведены данные по клинике, морфологии, диагностике, результатам лечения и наблюдений в сроки до 22 лет, изложены причины смерти. Подробно освещена иммунологическая и иммунохимическая картина выявленных М-градиентов. Полученные результаты позволяют рассматривать гаммапатию при парциальной аплазии как результат олигоклональной гиперпродукции иммуноглобулинов, без установленной патогенетической связи между М-градиентом и ПККА.

Пискунова И.С., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н., Куликов С.М., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Савченко В.Г.

СТРУКТУРА И ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В патогенезе ОЛЛ ключевую роль играют хромосомные нарушения, которые определяют иммунологические, морфологические и клинические особенности заболевания. Определены цитогенетические факторы благоприятного, неблагоприятного и промежуточного прогноза ОЛЛ. При этом отдельные хромосомные aberrации могут терять свою прогностическую значимость в зависимости от терапевтической тактики.

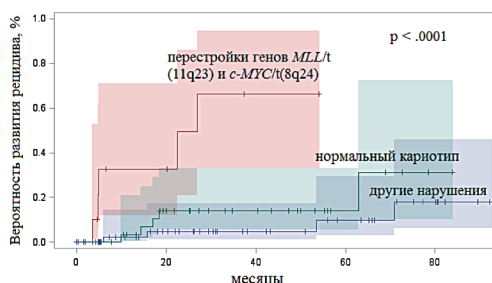
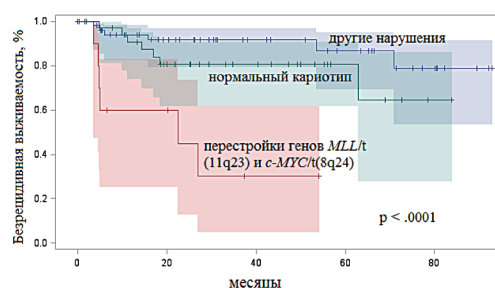
Цель работы: Определить частоту, спектр, структурные особенности и прогностическое значение цитогенетических нарушений у взрослых больных Рн-негативным ОЛЛ на терапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Материалы и методы: В исследование включено 115 взрослых пациентов с впервые выявленным Рн-негативным ОЛЛ: 58 мужчин и 57 женщин в возрасте от 15 до 61 года (средний возраст – 26,5 лет), которые проходили лечение с июня 2009 г. по сентябрь 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (n=101) и в гематологических отделениях областных клинических больниц (n=14). Всем пациентам проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov, NCT01193933). В ретроспективный анализ были включены 100 пациентов, в проспективный – 15. Медиана наблюдения составила 24,5 месяца (0,2-94,4 мес.). В ходе исследования были проанализированы результаты стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) и на архивном биологическом материале всем пациентам выполнено FISH-исследование с использованием ДНК-зондов для выявления структурных перестроек в локусах генов MLL/t(11q23), c-MYC/t(8q24), TP53/делеция 17p13, CDKN2A/делеция 9p21, транслокаций t(1;19)/E2A-PBX1 и t(12;21)/ETV6-RUNX1; iAMP21.

Результаты и обсуждение: При СЦИ кариотип определен у 86% больных, из них нормальный кариотип выявлен у 48,5%, хромосомные

aberrации – у 51,5% (структурные перестройки выявлены у 19,2%, гиперплоидия у 27,2%, гипоплоидия у 5,1%). У 17,2% установлен комплексный кариотип. При FISH исследовании aberrации выявлены у 67% больных: делеция 9p21/CDKN2A у 24,3%, перестройки гена MLL/t(11q23) у 7,8%, делеция 17p13/TP53 у 5,2%, перестройки гена c-MYC/t(8q24) у 1,7%, t(1;19)/E2A-PBX1 у 0,8%, iAMP21 у 0,8% больных, другие нарушения (дополнительные сигналы/отсутствие сигналов от локусов генов) у 26,4%, t(12;21)/ETV6-RUNX1 не выявлена. Применение метода FISH в дополнение к СЦИ позволяет увеличить частоту выявления aberrантного кариотипа с 51,5 до 67%. Показана статистически значимая корреляция делеции 9p21/CDKN2A с высокой активностью ЛДГ в крови (p = 0,02); перестроек гена MLL/t(11q23) – с лейкоцитозом и высоким содержанием бластных клеток в крови (p = 0,0016), гиперплоидии – с нормальным количеством лейкоцитов в крови (p = 0,02). В группах с различными цитогенетическими нарушениями не выявлено статистически значимых различий в эффективности лечения по протоколу ОЛЛ-2009 (в сроках достижения ПР, ранней летальности и резистентности). При анализе связи цитогенетических нарушений и их сочетаний с долгосрочными результатами по протоколу ОЛЛ-2009 статистически значимое влияние на БРВ (HR 176,9; p < 0,0001) и ВРР (HR 6,4; p = 0,02) оказали только два признака – наличие перестроек генов MLL/t(11q23) и c-MYC/t(8q24) (рис. 1, 2).

Заключение: Неблагоприятными прогностическими факторами в рамках терапевтического воздействия, предусмотренного протоколом ОЛЛ-2009, являются перестройки генов MLL/t(11q23) и c-MYC/t(8q24). Делеции генов CDKN2A/9p21 и TP53/17p13, численные и комплексные нарушения кариотипа не являются факторами прогноза у взрослых больных Рн-негативным ОЛЛ при использовании протокола ОЛЛ-2009.



Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Нестерова Е.С., Бабаева Ф.Э., Сычевская К.А., Судариков А.Б., Куликов С.М., Кравченко С.К.

ПОРАЖЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ Фолликулярной Лимфоме 3-го Цитологического типа

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Костный мозг является одной из самых частых экстракраниальных областей поражения при фолликулярной лимфоме (ФЛ). Факт поражения костного мозга включен в прогностический индекс FLIP12 и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Выявление В-клеточной клональности в пунктате костного мозга позволяет заподозрить специфическое поражение костного мозга, но не является достаточным для подтверждения вовлечения костного мозга в специфический процесс.

Цель работы: Выявить морфологические особенности поражения костного мозга у больных ФЛ 3-го цитологического типа и оценить прогностическое значение поражения костного мозга в группе пациентов, получавших лечение по схеме R-CHOP-21.

Материалы и методы: Ретроспективно проанализировано 89 больных ФЛ 3-го типа, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (2001–2016). У 46 из 48 пациентов с поражением костного мозга проведено морфологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга. Определен характер лимфоидного поражения костного мозга, который подразделен на 3 варианта: 1) мелкоклеточный (инфильтрация костного мозга преимущественно небольшими лимфоидными клетками с морфологией centroцитов); 2) крупноклеточный (инфильтрация костного мозга лимфоидными клетками с морфологией centroбластов); 3) смешанно-клеточный (инфильтрация костного мозга лимфоидными клетками с морфологией centroцитов и centroбластов в разных соотношениях). Данные о наличии гистологического поражения костного мозга сопоставлены с клинико-лабораторными данными пациентов. Проанализированы данные о выявлении В-клеточной клональности в пунктате костного мозга у 49 пациентов, которым на этапе диагностики выполнялось данное исследование. Проведен многофакторный анализ с включением ряда параметров, в том числе поражения костного мозга

(гистологически ($n = 54$) или молекулярно ($n = 32$)) у пациентов при проведении химиотерапии по схеме R-CHOP-21.

Результаты и обсуждение: Гистологическое поражение костного мозга выявлено у 48 (54%) из 89 больных в 54% при 3А, 39% при 3В и 56% при 3(А+В) цитологических типах ФЛ. При морфологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга ($n = 46$) мелкоклеточное поражение костного мозга верифицировано у 22 (48%) больных, крупноклеточное – у 14 (30%), смешанно-клеточное – у 10 (22%). Крупноклеточное поражение костного мозга чаще встречалось при 3В типе ФЛ (57%) в отличие от 3А (20%) ($p = 0,06$). У пациентов с поражением костного мозга чаще отмечалось вовлечение других экстракраниальных областей, помимо костного мозга (79% против 54%; $p = 0,01$), тромбоцитопения встречалась в 3 раза чаще ($p = 0,07$), моноклональная секреция парапротеина (в крови и/или моче) – в 4 раза чаще ($p = 0,06$), чем у больных без вовлечения костного мозга. В многофакторном анализе не выявлено прогностического значения наличия гистологического поражения костного мозга ($p = 0,058$). В-клеточная клональность в пунктате костного мозга выявлена у 21 (43%) из 49 больных. По данным многофакторного анализа наличие В-клеточной клональности в пунктате костного мозга имело неблагоприятное прогностическое значение в отношении общей (HR 10,367; $p = 0,001$) и бессобытийной (HR 8,0; $p = 0,001$) выживаемости (рис. 1, 2), Me 30 мес.

Заключение: Поражение костного мозга при ФЛ 3-го типа может иметь 3 морфологических варианта (мелкоклеточный/крупноклеточный/смешанно-клеточный) и ассоциировано с поражением других экстракраниальных областей. Наличие В-клеточной клональности в костном мозге в дебюте заболевания у больных ФЛ 3-го типа (терапия R-CHOP-21) является фактором неблагоприятного прогноза в отношении общей и бессобытийной выживаемости.

Поляков А.С., Носков Я.А., Тыренко В.В.

ПРЕВЕНТИВНАЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИЯ РН-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Уже 100 лет минуло с момента первых попыток «циторедуктивного» лечения истинной полицитемии (ИП) оксидифенилгидразином (1918 г.), но несмотря на сформировавшееся за последние десятилетия новое понимание «злокачественного» характера течения Рн-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН), врачебное сообщество и на современном этапе находит оправданным, по сути, симптоматический подход к терапии. Распространенная тактика наблюдения пациентов без существенных клинико-лабораторных отклонений отчасти объясняется ограниченным набором доступных терапевтических опций, отчасти – убежденностью большинства специалистов в невозможности адекватного сдерживания прогрессии заболевания. Стороннее наблюдение за неуклонно прогрессирующим и эволюционирующим заболеванием, временный эффект от гемозкфузий или афереза, низкая эффективность тромбопрофилактики, замыкают патологический круг, способствуя развитию жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений задолго до определения общепринятых показаний к инициации специфической терапии.

Цель работы: Изучение целесообразности раннего применения (при отсутствии выраженных отклонений крови) различных видов интерферонотерапии для достижения гематологического, молекулярного ответа и профилактики осложнений МПН.

Материалы и методы: С 2013 г. оценены результаты проспективного наблюдения за больными МПН: пэгинтерферон альфа-2а (Пегасис), $n = 18$, длительность терапии 16,4 мес; пэгинтерферон-альфа-2b (ПегИнtron), $n = 9$, первичных, $n = 5$ – переход после 6 мес, $n = 3$ – после 12 мес другой интерферонотерапии; цепэгинтерферон альфа-2b (Альгерон), $n = 9$, первичных, $n = 8$ – после 6 мес, 8 – после 12 мес другой интерферонотерапии. Максимальное время наблюдения 50 мес. В качестве условной группы сравнения были использованы ретроспективные данные (2005–2013 гг.) о применении препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2а и альфа-2b ($n = 25$).

Результаты и обсуждение: Накопленный несколькими поколениями гематологов кафедры факультетской терапии опыт применения препаратов рекомбинантного интерферона-альфа при разнообразной онкогематологической патологии и в различных возрастных группах, в том числе уникальный опыт применения высоких доз интерферона (до 36–39 млн МЕ в неделю) с достижением многолетних гематологических ремиссий, а также опыт ранней инициации терапии, предопределил наш интерес к возможности внедрения новых лекарственных форм. Принципиальным отличием наших собственных исследований, стало расширение показаний к началу специфической терапии. Терапия назначалась по факту подтверждения диагноза МПН, вне зависимости от выраженности клинико-лабораторных изменений и возрастной группы. Такой подход оказался оправданным: ни у одного из пациентов не было зафиксировано тромбеморрагических осложнений (включая пациентов с тромбеморрагическим анамнезом), прогрессирования миелофиброза и трансформации, а динамика достижения гематологического и молекулярного ответа и профиль безопасности терапии в целом соответствовал мировому опыту применения при развернутых стадиях МПН. Кроме того, нами было показано преимущество новых форм по переносимости и скорости достижения гематологического ответа, в сравнении с пациентами, получавшими терапию обычными рекомбинантными интерферонами.

Заключение: Одним из перспективных направлений в совершенствовании терапии МПН остается расширение возможностей интерферонотерапии. Применение пегилированных форм интерферона альфа сопряжено с быстрым достижением гематологической и молекулярной ремиссии заболевания, потенциальной возможностью относительной нормализации гемопоэза, а ее раннее назначение – является средством эффективной профилактики осложнений.

Попонина Е.А., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Парамонов И.В.

АССОЦИАЦИЯ HLA-СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ КЛАССОВ I, II С ИММУНОХИМИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров

Краткое вступление: В основе развития опухолевого процесса лежит взаимодействие клеток злокачественного клона с иммунной системой. Гены главного комплекса гистосовместимости (HLA) участвуют в межклеточных взаимодействиях при реализации иммунного ответа, поэтому представляет интерес изучить их влияние на возможность возникновения онкогематологических заболеваний. Множественная миелома (ММ) – онкологическое заболевание крови, развивающееся из клеток-предшественников В-лимфоцитов. При этом клетки миеломного клона сохраняют способность к продукции патологического иммуноглобулина, в зависимости от класса которого выделяют иммунохимические варианты ММ (G, A, Бенс-Джонса).

Цель работы: Изучить частоту антигенов HLA классов I, II у больных ММ в зависимости от типа секретируемого парапротеина.

Материалы и методы: У 126 больных с клиническими проявлениями ММ определяли HLA класса I, из них вариант с секретцией Ig G диагностирован у 76 (60%), вариант IgA – у 26 (21%), вариант Бенс-Джонса – у 24 (19%) больных. HLA класса II идентифицированы у 111 больных, из них вариант G – у 67 (60%), вариант A – у 21 (19%), вариант Бенс-Джонса – у 23 (21%) соответственно. В группу сравнения по распределению специфичностей HLA классов I и II вошли соответственно 795 и 133 здоровых жителя Кировской области. Антигены HLA класса I идентифицировали в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте (ЗАО «Гисанс», г. С.-Петербург). Локусы

DRB1, DQA1 и DQB1 типировали ПЦП-методом («ДНК-Технология», Москва).

Результаты и обсуждение: Выявлена взаимосвязь заболевания с антигенами гистосовместимости классов I и II. У больных ММ значительно чаще, чем в общей популяции, встречались антиген HLA-A19 (21,5% vs 13,1% у здоровых лиц; $p < 0,05$; RR 2,0) и аллель DRB1*09 (11,3% vs 1,5%; $p < 0,01$; RR 8,4). К иммунохимическому варианту с секретцией IgG предрасполагали антигены HLA-A19 (23,8% vs 13,1% у здоровых; $p < 0,05$; RR 2,1; EF 0,1) и B16 (17,1% vs 7,7%; $p < 0,01$; RR 2,5; EF 0,1). При ММ с секретцией патологического IgA специфичность HLA-A3 встречалась в 3 раза реже, чем у здоровых лиц (11,6% vs 33,7%; $\chi^2=4,6$; $p < 0,05$; RR 0,3; PF 0,2), что свидетельствует об её превентивном эффекте. К варианту с секретцией легких цепей предрасполагали HLA-A10 и B18, часто наследуемые гаплотипом – HLA-A10 41,7% vs 16,3% ($p < 0,01$; RR 3,7; EF 0,3); HLA-B18 – 33,3% vs 11,3% ($p < 0,01$; RR 3,9; EF 0,2). Ген DRB1*09 встречался несколько чаще при всех иммунохимических вариантах ММ (IgA у 4,8%, IgG у 7,5% больных, в здоровой популяции этот ген выявляли у 1,5% населения). У больных ММ с вариантом Бенс-Джонса его частота составила 30,4% ($p < 0,001$; RR 22,7; EF 0,3).

Заключение: Полученные результаты подтверждают наличие взаимосвязи между комплексом HLA и возникновением ММ; для каждого иммунохимического варианта заболевания выявлены предрасполагающие и превентивные антигены.

Поспелова Т.И., Березина О.В., Нечунаева И.Н., Ковынев И.Б., Маслова Л.М., Мишенин А.В., Шамаева Г.В., Бурундукова М.В., Мельникова Т.В., Обголец Ю.Н., Глушенкова Н.Ю., Мельниченко Е.В., Колесникова М.А., Войтко М.С.

СТРУКТУРА ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В НОВОСИБИРСКЕ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Городской гематологический центр ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск

Краткое вступление: Рост продолжительности жизни приводит к увеличению распространенности хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), но сведения о демографии ХЛЛ в России очень ограничены. Выбор терапии определяет не только прогрессия заболевания, но и коморбидность больных хроническим лимфолейкозом, что делает необходимым знание структуры больных ХЛЛ в конкретном регионе.

Цель работы: Изучить структуру (распределение больных по полу и возрасту, стадиям заболевания, коморбидности) и результаты терапии больных ХЛЛ в Городском гематологическом центре г. Новосибирска (ГГЦ).

Материалы и методы: Проанализированы амбулаторные карты пациентов с ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов, находящихся на диспансерном учете в ГГЦ г. Новосибирска, а также истории болезни пациентов с ХЛЛ, госпитализированных в гематологическое отделение ГБУЗ НСО ГКБ №2 для проведения полихимиотерапии (ПХТ) за период с 2011 по 2016 гг. Расчет общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) произведен методом Каплан-Майера в группе больных, получивших курсы ПХТ в 2011–2014 гг.

Результаты и обсуждение: В ГГЦ г. Новосибирска на диспансерном учете состоит 559 человек с диагнозом хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, что составляет 33,7% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, из них 344 (61,5%) с диагнозом ХЛЛ. Распределение по полу: 44,4% мужчины и 55,6% женщины. Средний возраст больных на момент анализа 67,13 ± 14,7 лет (от 36 до 96 лет), в то время как средний возраст на момент первичной диагностики заболевания 61 год, что меньше, чем в европейской популяции, и согласуется с данными, полученными в других регионах России (Никитин Е.А., 2014). Пациенты моложе 50 лет составляют 3%. Согласно классификации ХЛЛ по J. Binet (1981),

стадия А диагностирована у 51,7% больных, В – у 40,5% больных, С – у 7,8%. В группе больных ХЛЛ 20% не получает терапию в связи с отсутствием показаний для начала лечения, курсовая ПХТ применяется в 38% случаев. Отягощенный соматический анамнез в момент диагностики заболевания (1 и более сопутствующих заболеваний) регистрируется в 60% случаев, у лиц, старше 60 лет – в 94,2% случаев. Среди сопутствующей патологии преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (моложе 65 лет – 56%, старше 65 лет – 76%), пищеварительного тракта (моложе 65 лет – 39%, старше 65 лет – 57%), гепато-билиарной системы (моложе 65 лет – 30%, старше 65 лет – 52%). Время от первичной диагностики и до появления показаний к началу терапии составило 15 мес (от 1 до 106 мес). Средний индекс коморбидности у пациентов, взятых на курсы ПХТ – 5,8 баллов (от 2 до 15). Наиболее часто используемым курсами ПХТ в I линии являются флу达拉бинсодержащие протоколы (FCR, FCR-light), на которых полные ремиссии достигнуты у 35,6%, частичные – у 45,8% больных. Таким образом, общий ответ составил 81,4%. В группе пациентов моложе 65 лет отмена протокола FCR в связи с нежелательными явлениями составила 16%, в старшей возрастной группе – 25%. При анализе кривых Каплана-Майера в возрастных группах старше и моложе 65 лет ОВ составила 67 и 82% соответственно ($p < 0,05$). БСВ у пациентов моложе 65 лет составила 52%.

Заключение: Структура, подходы к лечению и результаты терапии больных хроническим лимфолейкозом в Городском гематологическом центре г. Новосибирска сопоставимы с данными федеральных гематологических центров России. Проведение подобного анализа необходимо для оценки эпидемиологии ХЛЛ в регионе, ведения актуального регистра больных с данной патологией и эффективного планирования терапии в рамках программы 7В3Н.

Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Аутеншлюс А.И., Мирошников П.Н., Дубровин А.В.

ЗНАЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА ОСТАТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДЖЕНЕРИКА ИМАТИНИБА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Краткое вступление: определение остаточной концентрации иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 ч после последнего приема препарата (Strough), (перед очередным приемом иматиниба) является одним из способов оценки вероятности достижения полного цитогенетического (ПЦГО) и большого молекулярного ответа (БМО) хронического миелолейкоза (ХМЛ).

Цель работы: Изучение эффективности и безопасности применения дженерика иматиниба у больных ХМЛ.

Материалы и методы: Обследованы 53 больных ХМЛ (41,5% мужчин и 58,5% женщин, средний возраст 44,7 года). Иматиниб (Филахромин) назначали в дозе 400-600 мг в сутки. С целью мониторинга эффективности и безопасности терапии изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через 24 ± 3 часа после последнего приема иматиниба (Филахромина) (Strough) (т.е. перед очередным приемом иматиниба) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии.

Результаты и обсуждение: Показатели остаточной концентрации иматиниба (Филахромина) варьировали от 390 до 1780 нг/мл, средний уровень составил 1496,9 нг/мл. Пациенты разделены на 3 группы: с уровнем концентрации менее 700 нг/мл, 700-999 нг/мл и 1000 и более нг/мл. Полученные результаты сравнивались с литературными данными по исследованию концентрации Гливек. В 1-й группе средняя остаточная концентрация иматиниба составила 1787,3 нг/мл, ПЦГО получен у 93,9% больных, БМО – у 72,7% (согласно данным литературы, в группе пациентов, принимающих Гливек, ПЦГО получен у 81,3% больных, а БМО – у 81,5%). Во 2-й группе средняя остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови составила 906,92 нг/мл, ПЦГО получен у 76,9% больных (по данным литературы 77,5%), БМО – у 53,8% (по данным литературы у 65,2%). В 3-й группе средняя остаточная концентрация

иматиниба в сыворотке крови составила 521,42 нг/мл, ПЦГО получен у 71,4% (по данным литературы 48,1%), БМО – у 57,1% (по данным литературы 43,2%). Таким образом, при сравнении результатов оценки эффективности приема иматиниба без учета препарата, на котором получен исходный ответ (оригинальный или дженерик), достоверных различий не получено. Все пациенты также были разделены на 2 группы по длительности заболевания: группа А – 4 и более года (средняя концентрация 1666,2 нг/мл), они получали в первые 18 мес после диагностики ХМЛ оригинальный препарат Гливек, на котором был достигнут ПЦГО и БМО, а потом были переведены на дженерик Филахромин. Пациенты из группы В болели 1-3 года (средняя концентрация 679,37 нг/мл), получали исходно терапию Филахромин (дженерик). В группе А ПЦГО получен у 89,5% больных, БМО у 78,9%. В группе В ПЦГО – 73,3%, БМО – у 33,3%. Частота встречаемости гематологических (тромбоцитопения, нейтропения, анемия) и не гематологических (периорбитальные отеки и отечность лица, задержка жидкости, диспепсия, боли в мышцах, суставах, дерматит, сыпь) побочных эффектов составляла в группе А 55,2%, при этом до перевода на терапию Филахромином побочные эффекты наблюдались только у 44,7% больных, получающих терапию Гливек. В группе В побочные эффекты встречались у 66,6% больных. Выраженная степень токсичности (2 или 3), требующая замены терапии на препарат второго поколения или другого производителя, в группе А встречалась у 10,5% больных, в группе В – у 33,3%.

Заключение: При сравнении эффективности и безопасности применения оригинального иматиниба и дженерика оригинальный препарат демонстрирует большую эффективность на молекулярном уровне и меньшее количество побочных эффектов при использовании в первые 12 мес дженериков иматиниба при ХМЛ миелолейкозе нуждается в дальнейшем наблюдении и изучении.

Потапенко В.Г., Киселев В.Н.

ПАРАПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА

Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург;

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина, Санкт-Петербург;

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Парепроин-IgM-ассоциированная демиелинизирующая полинейропатия (ПАДП) является аутоиммунным процессом с хроническим течением. У половины пациентов определяются антитела к миелиноассоциированному гликопротеину (МАГ). Первой линией лечения является преднизолон, однако при наличии антител к МАГ описана эффективность ритуксимаба (M. Dalakas, 2009; G. Talamo, 2015).

Цель работы: Демонстрация эффективности ритуксимаба у пациентки с IgM-ассоциированной демиелинизирующей полинейропатией и антителами к МАГ.

Материалы и методы: Пациентка 45 лет, с 2010 ощущала нарастающие онемение и боли в кистях, стопах, голенях. Получала анальгетическую терапию. В 2015 г. на основании электронейромиографического исследования диагностирована хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. С мая 2015 по ноябрь 2015 г. получала преднизолон (65 мг) и азатиоприн (150 мг), препараты отменены в связи с развитием синдрома Кушинга. Через 2 мес после отмены – ухудшение в виде быстрого снижения силы в конечностях, возобновления болевого синдрома. С 01.2017 по 05.2017 года возобновлен прием преднизолона (40 мг) с умеренным временным эффектом и быстрым нарастанием

кушингоида, в связи с чем препарат отменен. В мае 2017 г. выявлена методом иммунофиксации IgM парепроинемия (6 г/л), обнаружены антитела к МАГ, выполнено повторное ЭНМГ-исследование, подтверждено наличие полинейропатии. На основании гистологической картины костного мозга, данных компьютерной томографии исключен парепроинемический гемобластоз. В период обследования и перерыва в приеме преднизолона отмечена отрицательная динамика нарастания слабости и боли. В августе 2017 г. проведено четыре еженедельных инфузии ритуксимаба 375 мг/м². В течение 4 мес сохраняется выраженная положительная динамика: разрешение болей, улучшение чувствительности, восстановление способности к передвижению без поддержки.

Результаты и обсуждение: Больные ПАДП часто нуждаются в иммуносупрессивной терапии. Эффект глюкокортикостероидов умеренный, при длительном приеме неизбежно развитие осложнений. Необходимо использование менее токсичных и более эффективных препаратов.

Заключение: Использование ритуксимаба у пациентки с ПАДП и антителами к миелиноассоциированному гликопротеину позволило достичь лучших по сравнению с преднизолоном результатов при минимальной токсичности лечения.

Прасолов Н.В., Водолазская Т.В., Щербакова О.В., Соболева О.А.

ПРЕОДОЛЕНИЕ ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Под гепаринорезистентностью (ГР) понимают отсутствие эффекта от введения стандартной дозы препарата. Наиболее частой причиной ГР является дефицит антигепарина III (АГIII), остальные случаи связаны с гиперфибриногенемией, высокой концентрацией фактора VIII (FVIII), вариабельностью антикоагулянтного эффекта самого гепарина.

Цель работы: выявить причины развития гепаринорезистентности и оценить эффективность терапии концентратом АГIII, у пациентов с венозными тромбозами, перенесших спленэктомию.

Материалы и методы: В исследование включено 22 пациента (14 женщин и 8 мужчин), средний возраст 44 года из хирургического отделения с венозными тромбозами, разрывшимися в постоперационном пери-

оде, у которых не получено ожидаемой гипокоагуляции на фоне терапии гепаринами в процессе лечения. Больным была выполнена плановая спленэктомия по поводу АИГА, НМГА или лимфолифферативного заболевания (ЛПЗ). В связи с развитием тромботических осложнений 13 пациентов получали лечебные дозы нефракционированного гепарина (НФГ) в виде постоянной инфузии, 9 – низкомолекулярного гепарина (НМГ). Мониторинг гемостаза осуществлялся с помощью коагулологических параметров (активность АПШ, FVIII, концентрация фибриногена и АЧТВ) и тромбоэластограммы, выполненной на аппарате ТЭГ 5000 (нативная проба и проба с гепариназой) исходно и после назначения терапии.

Результаты и обсуждение: АПШ является кофактором гепарина, существенно увеличивая его антикоагулянтный эффект. Терапия гепаринами может приводить к развитию дефицита АПШ. Среднее потребление АПШ за сутки при введении гепаринов составляет 5–7%. В группе исследования терапия НФГ или НМГ через 3–7 суток от ее начала оказалась не эффективной. У 14 (64%) больных зафиксировано существенное

снижение концентрации АПШ $\leq 60\%$ ($52,8 \pm 11,6\%$), при нормальном исходном уровне у всех пациентов ($88,7 \pm 19,4\%$). Преодоление ГР достигнуто за счет введения концентрата АПШ (Бакстер, Австрия) в дозе от 1000 МЕ до 2000 МЕ у 12 пациентов. После введения препарата получен значимый прирост АПШ в среднем до $78,6\% \pm 12,2$ ($p < 0,001$). В 2 случаях в качестве источника АПШ использована СЗП в дозе 10 мл/кг. Гиперфибриногенемия (более 5 г/л) зафиксирована у 6(25%) больных. У 2 пациентов выявлено увеличение концентрации FVIII до 201 и 214% (норма 50–150%). Была увеличена суточная дозы вводимого гепарина в связи с возможной вариабельностью эффекта антикоагулянта. После коррекции лечения эффект от введения гепаринов был восстановлен.

Заключение: Проблема гепаринорезистентности многофакторная, но преимущественно обусловлена транзиторным снижением активности АПШ. Во время терапии гепаринами требуется динамический коагулологический контроль уровня АПШ. В случае его дефицита в качестве заместительной терапии показано введение концентрата АПШ.

Прасолов Н.В., Щербакова О.В., Водолазская Т.В.

ПРАВИЛО «МОСТА» ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ В ПРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В последние годы существенно возросло количество больных, получающих антикоагулянтную терапию для профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В периоперационном периоде требуется отмена пероральных антикоагулянтов (ПА) и перевод на введение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – правило «моста».

Цель работы: оценить эффективность и безопасность терапии НМГ у пациентов, требующих оптимального антикоагулянтного сопровождения в периоперационном периоде.

Материалы и методы: В исследование включено 26 больных (14 мужчин и 12 женщин), принимавших длительно пероральные антикоагулянты: 8 – варфарин, 12 – прадаксу (дабигатран) и 6 – ксарелто (ривароксабан). Всем пациентам выполняли хирургические или ортопедические вмешательства в клинике ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. В периоперационном периоде антикоагулянты были отменены и назначены НМГ у всех пациентов (фраксипарин или клексан). Рекомендации по возобновлению терапии в первые сутки после операции прадаксой и ривароксабаном не могли быть выполнены в связи с парезом ЖКТ в постоперационном периоде. Время начала, окончания терапии и доза НМГ определялись индивидуально. Учитывался период полураспада пероральных антикоагулянтов, вес пациента, исходные показания для назначения антиромботической терапии, параметры коагулограммы

(МНО, концентрация фибриногена, АЧТВ, ТВ). Эффективность терапии НМГ оценивалась с помощью тромбоэластограммы (ТЭГ) – нативной пробы и пробы с гепариназой на аппарате ТЭГ 5000.

Результаты и обсуждение: Отмена ПА у пациентов с ВТЭО сопряжена с высоким риском рецидива тромбоза. Заместительная терапия НМГ на период выполнения оперативного вмешательства требует тщательного подбора дозы с целью предупреждения, как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений в периоперационном периоде. Оценка эффективности терапии НМГ возможна при наличии адекватного лабораторного контроля. В группе исследования суточная доза НМГ в среднем составила стандартную лечебную дозу – 0,6 мл для фраксипарина и 0,8 мл для клексана. Однако, у 7(27%) пациентов, независимо от исходной антикоагулянтной терапии, потребовалось введение более высоких доз НМГ с учетом полученных данных ТЭГ. У 3 пациентов доза фраксипарина увеличена до 0,9 мл в сутки и у 4 пациентов доза клексана до 1,2 мл в сутки. В группе исследования геморрагических и ВТЭО в периоперационном периоде не зафиксировано.

Заключение: Терапия НМГ в качестве «моста» у пациентов с длительной терапией ПА эффективна и безопасна при условии подбора дозы за счет мониторинга состояния гемостаза с помощью ТЭГ. В 27% случаев потребовалось увеличение стандартной лечебной дозы НМГ до максимальной.

Проскурнина Е.В., Созарукова М.М., Дудина Г.А.

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ: НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Москва; Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

Краткое вступление: Миелодиспластический синдром (МДС) – клональное заболевание системы кроветворения, которое на сегодняшний день является одной из самых сложных проблем гематологии. У 50–60% процентов больных старше 65 лет и практически у всех пациентов моложе 40 лет заболевание в течение года трансформируется в острый миелоидный лейкоз, резистентный к терапии. Практически единственным методом лечения остаются гемотрансфузии, однако это приводит к быстрой и тяжелой перегрузке железом и снижению иммунной функции. Изучение радикал-продуцирующей функции нейтрофилов периферической крови может дать ценную информацию о прогрессировании заболевания и предоставить новые диагностические и/или прогностические параметры, а также в разработке оптимального протокола лечения.

Цель работы: При помощи нового метода – люминол-активированной кинетической хемилюминесценции с двухстадийной стимуляцией – изучить радикал-продуцирующую функцию нейтрофилов у больных МДС с разной тяжестью заболевания, а также в результате гемотрансфузии, на основе этого предложить новые параметры для оценки риска и подбора индивидуального протокола терапии.

Материалы и методы: Подход оценки функциональной активности нейтрофилов в цельной крови основан на регистрации свечения клеток, стимулированных последовательно форбол-12-мирикат-13-ацетатом и N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином. Из кривой рассчитывали коэффициент активации $\text{DAK} = \text{АфМЛФ/Асп}$, равный отношению ам-

плитуды стимулированной ХЛ к базальному уровню. Были обследованы 28 больных МДС в возрасте от 35 до 86 лет, риск низкий, промежуточные 1 и 2, высокий.

Результаты и обсуждение: Анализировали группы: 1-я группа ($n = 12$) – доноры, 2-я группа ($n = 9$) – МДС низкого риска, 3-я группа ($n = 7$) – МДС промежуточного риска 1, 4-я группа ($n = 4$) – промежуточного риска 2, 5-я группа ($n = 8$) – высокого риска. Коэффициент активации – медиана (межквартильный размах): группа 1 – 298 (174–300), группа 2 – 87 (38–159), группа 3 – 40 (36–104), группа 4 – 46 (7–118), группа 5 – 19 (5,3–68). Статистическая разница по критерию Манна-Уитни получена между группами доноров и пациентов низкого риска, а также между группами доноров и больных МДС: $p = 0,037$ и $p = 0,018$. В группах отмечена тенденция снижения DAK по мере прогрессирования заболевания. Для исследования эффектов гемотрансфузии было выбрано 9 больных МДС разной стадии заболевания. Определение коэффициента активации проводили до и непосредственно после гемотрансфузии (через 5–10 мин). Оказалось, что коэффициент активации возрастает в среднем в $1,3 \pm 0,7$ раза, что свидетельствует об очень быстрой активации нейтрофилов в ответ на гемотрансфузию эритроцитарной массой. Для большой МДС низкого риска определяли коэффициент активации до начала терапии и после ее окончания через 14 дней. Коэффициент активации уменьшился с $40 \pm 1,0$ до $16,3 \pm 0,5$, что свидетельствует об угнетении радикал-продуцирующей функции нейтрофилов в результате гемотрансфузии.

Заключение: Радикал-продуцирующая функция фагоцитов крови (нейтрофилы и моноциты), оцененная по коэффициенту активации фагоцитов двумя стимулами, значимо ниже у больных МДС, чем у здоровых доноров; этот показатель также имеет тенденцию снижаться с увеличением риска; при расширении объема выборки на этом основании можно разработать диагностический и прогностический метод контроля за прогрессией заболевания.

Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я., Жибурт Е.Б.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК CD34⁺

КГКУЗ «Красноярский краевой центр крови №1»;
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Скорость восстановления гемопоэза после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) связана с количеством реинфузируемых стволовых (CD34⁺) клеток. Для успешного приживления трансплантата достаточно $0,75 \times 10^6$ /кг CD34⁺-клеток.

Цель работы: Оценить влияние количества CD34⁺ при реинфузии на восстановление гемопоэза у различных пациентов с ауто-ТГСК.

Материалы и методы: Изучили 169 случаев ауто-ТГСК у 87 пациентов с аутоиммунными и у 82 с онкогематологическими заболеваниями. Кровотечений не зарегистрировано, летальных исходов – 2. Оценили связь количества аутологичных CD34⁺-клеток для реинфузии и восстановления гемопоэза после ауто-ТГСК. Мобилизацию стволовых клеток проводили с использованием гранулоцитарного колониястимулирующего фактора. У 106 пациентов мобилизовали более 2, а у 63 – менее 2×10^6 /кг CD34⁺.

Результаты и обсуждение: В группе аутоиммунных заболеваний у реципиентов более 2×10^6 /кг CD34⁺ гемоглобин восстанавливается выше 80 г/л на 4 дня раньше, чем у реципиентов меньшего числа клеток. Среди онкогематологических пациентов различий в периодах анемии между реципиентами разного количества стволовых клеток не выявлено. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, получившие более 2×10^6 /кг стволовых клеток меньше подвержены развитию тромбоцитопении $< 10 \times 10^9$ /л и риску трансфузий концентрата тромбоцитов (КТ). При этом не выявлено различий между характеристиками периодов тромбоцитопе-

При гемотрансфузии эритроцитарной массой практически моментально (в течение нескольких минут) происходит активация фагоцитарного звена крови, выражающаяся в увеличении коэффициента активации, однако через две недели после окончания лечения для одного обследованного случая произошел сдвиг этого показателя в сторону ухудшения.

нии ниже 20 и 10×10^9 /л, а так же потребностям пациентов в донорских тромбоцитах. Онкогематологические реципиенты меньшего количества стволовых клеток более чем в 2 раза чаще получают 3 и более дозы КТ. У пациентов, получивших более 2×10^6 /кг CD34⁺, восстановление тромбоцитов выше 10 и 20×10^9 /л происходит раньше. В группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями не выявлено различий в характеристиках нейтропении при реинфузии разного количества CD34⁺. Однако, была установлена отрицательная корреляция средней и высокой степени между количеством стволовых клеток и временем восстановления нейтрофилов выше $0,5$ и $1,0 \times 10^9$ /л ($k = -0,6$ и $k = -0,8$ соответственно). У онкогематологических пациентов реинфузия более 2×10^6 /кг CD34⁺ ассоциируется с уменьшением периода нейтропении и более быстрым временем восстановления нейтрофилов.

Заключение: У пациентов с гематологическими заболеваниями при реинфузии CD34⁺-клеток более 22×10^6 /кг снижается длительность тромбоцитопении, время восстановления тромбоцитов выше 10 и 20×10^9 /л и потребность в донорских тромбоцитах; сокращается период нейтропении и время восстановления нейтрофилов. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями при реинфузии более 2×10^6 /кг CD34⁺ снижается риск развития анемии, переливания эритроцитов и время восстановления гемоглобина выше 80 г/л; снижается риск развития тромбоцитопении менее 10×10^9 /л и риск трансфузий тромбоцитов. Период тромбоцитопении и нейтропении не ассоциируется с объемом трансплантата.

Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Мельниченко В.Я., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б.

РАЗЛИЧИЯ КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ, ПЕРЕЛИВАЕМЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

КГКУЗ «Красноярский краевой центр крови №1»;
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Трансфузии тромбоцитов – эффективный метод лечения и профилактики нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у больных с различными патологиями. Однако, использование этого ресурса ограничено его коротким сроком хранения и рисками, связанными с переливанием тромбоцитов. В процессе хранения функциональные свойства клеток крови изменяются, что может влиять на эффективность трансфузионной среды. Представляется актуальным изучение эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов (КТ) с различным сроком хранения.

Цель работы: Оценить эффективность трансфузий концентрата тромбоцитов с различным сроком хранения.

Материалы и методы: Ретроспективно изучили трансфузии 158 доз тромбоцитов, полученных методом афереза. Доза переливаемых КТ содержала не менее 2×10^{11} клеток. При этом 73% доз содержали 3×10^{11} и более клеток. Тромбоциты переливали профилактически при их концентрация в крови ниже 10×10^9 /л. Проанализированы показатели температуры тела реципиентов после трансфузии, количество тромбоцитов в периферической крови реципиента до и после трансфузии, скорректированный прирост тромбоцитов через 24 ч (СПТ24) после трансфузии, количество неэффективных (с СПТ24 менее 7500) трансфузий. Данные обработаны с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение: Установлено, что 65% трансфузий тромбоцитов выполнены в первые 3 дня хранения КТ, а 24% доз перелиты в последние сутки хранения. В 5% случаев после трансфузий развились реакции в виде повышения температуры тела до 38°C и выше,

четверть реакций следует дифференцировать с инфекциями и другими причинами повышения температуры. Не выявлено ассоциации фебрильных трансфузионных реакций со сроком хранения КТ и с количеством клеток в компоненте. Доза аферезных тромбоцитов обеспечивает СПТ24 в среднем 16100. Эффективность трансфузий тромбоцитов снижается по мере хранения компонента. У концентратов, перелитых на 4–5-й день хранения, СПТ24 на 33% ниже, чем у тромбоцитов, перелитых на 1–3-й день хранения. Эффективность переливания КТ, содержащих менее 3×10^{11} клеток на 18% ниже, чем у компонентов с большим содержанием клеток. Из всех трансфузий тромбоцитов в среднем 16% неэффективны. Трансфузии, выполненные на 4 и 5-й дни хранения компонента неэффективны в 32% случаев. Среди всех неэффективных трансфузий в большинстве (72%) случаев переливались КТ 4 и 5-й дни хранения. Доля эффективных трансфузий тромбоцитов снижается по мере хранения компонента – с 93% при сроке хранения 1–3 дня до 68% при сроке хранения 4–5 дней. Доля эффективных трансфузий не отличается при сравнении концентратов с различным содержанием клеток.

Заключение: Фебрильные трансфузионные реакции не ассоциированы со сроком хранения и количеством клеток в КТ. Доза аферезных тромбоцитов обеспечивает СПТ24 в среднем 16100. Эффективность КТ, содержащих менее 3×10^{11} клеток ниже, чем у КТ с содержанием 3×10^{11} клеток и более. Переливание тромбоцитов наиболее эффективно в первые 3 дня хранения компонента. Доля эффективных трансфузий тромбоцитов снижается с 93 до 68% по мере хранения компонента. Доля эффективных трансфузий не связана с количеством клеток в концентрате тромбоцитов.

Рахманкулова З.К., Абрамов В.Ю., Проскурнина Е.В.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ТРОМБОЦИТАРНОМ КОНЦЕНТРАТЕ ПРИ ХРАНЕНИИ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЕГО КАЧЕСТВА

ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва;

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва;

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Москва

Краткое вступление: В настоящее время трансфузия тромбоцитарных концентратов (ТК) широко применяется при лечении ряда заболеваний кроветворной системы. И востребованность данного компонента донорской крови с каждым годом только возрастает. Поскольку в процессе заготовки, хранения тромбоциты подвергаются воздействиям, в том числе приводящим к серьезным изменениям их функциональной активности, одним из важнейших аспектов эффективного применения ТК является возможность быстрой и надежной оценки их качества. Весьма перспективным с этой точки зрения представляется изучение свободно-радикальных процессов, играющих значимую роль при нормальных и патологических состояниях клетки.

Цель работы: Определить с помощью новой модификации существующей хемилуминесцентной методики (Е.В. Проскурнина, ф-т фундаментальной медицины МГУ) изменение уровня продукции активных форм кислорода (АФК) в ТК при хранении. Проанализировать потенциальную возможность использования данного параметра для характеристики функциональной активности тромбоцитов и оценки качества ТК.

Материалы и методы: Было исследовано 12 образцов лейкоцелированных ТК, полученных от здоровых доноров (5 мужчин и 7 женщин от 27 до 53 лет) методом аппаратного цитафереза. Образцы хранились при температуре от 22°C до 24°C и постоянно перемешивании в течение 5 суток. Ежедневно, начиная с первого дня хранения, в течение 30 минут регистрировали хемилуминесцентный ответ от ТК и выделенной из него плазмы на стимул НАДН в присутствии

специфичного для супероксидного анион-радикала зонда люцигерина. На основании полученных хемилуминограмм рассчитывалась светосумма как интегральный показатель, характеризующий интенсивность генерации супероксидного анион-радикала.

Результаты и обсуждение: Установлено, что в свечении ТК вносят вклад две составляющие ТК: тромбоциты и плазма. При этом в отсутствие НАДН хемилуминесценция полностью обусловлена плазматической составляющей, а после воздействия стимула в основном тромбоцитарной. Кроме того, стимул вызывает многократное усиление сигнала, величина которого у разных доноров колеблется в пределах $(3-15) \times 10^3$ имп/с. В первые 2-3 дня хранения хемилуминесцентный ответ тромбоцитов на стимул НАДН нарастает, а затем начинает убывать до значения ниже исходного. Что касается плазмы, интенсивность свечения имеет максимальное значение в начале срока хранения, затем неуклонно падает и к 4-5-м суткам хранения становится предельно низкой, на уровне фона.

Заключение: При хранении ТК в описанных условиях наблюдается характерное изменение уровня продукции АФК. Хемилуминесцентное свечение в тромбоцитах достигает максимума на 2-3-е сутки и впоследствии снижается, в плазме – максимально в первые сутки и к 4-5-м убывает до фонового значения. Наличие динамики в изменении величины хемилуминесцентного сигнала с течением времени, а также сопоставление полученных результатов с результатами агрегометрии позволяет предположить, что метод активированной хемилуминесценции имеет перспективу применения для оценки качества ТК при хранении.

Романенко Н.А., Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Зенина М.Н., Четчин А.В.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТКАНИ

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

Краткое вступление: Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в иммунном ответе организма на воспаление и опухоль, и изменение их уровня в крови свидетельствует об активности иммунной системы. Однако эти же цитокины не только оказывают подавляющий эффект на рост опухолевых клеток, но и обладают миелосупрессивным эффектом на гемопоэз, что приводит к цитопении, в том числе анемии.

Цель работы: Оценить участие отдельных провоспалительных цитокинов в патогенезе анемии при злокачественных заболеваниях лимфатической ткани (ЗЛТ).

Материалы и методы: Исследовано две группы лиц: 1-я группа – пациенты с анемией (уровень Hb $89,5 \pm 15,9$ г/л; $n = 39$) в возрасте 22-82 лет, из них больные множественной миеломой II и III стадии составляло 20 человек, неходжкинскими лимфомами III и IV стадии – 8, хроническим лимфолейкозом III и IV стадии – 11; 2-я группа – контроль ($n = 15$), которую представляли практически здоровые лица с показателями Hb ≥ 120 г/л в возрасте 19-76 лет. Исследовано содержание в сыворотке крови следующие провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин 1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерферон γ (IFN γ). С помощью корреляционного анализа оценивалась связь между уровнем Hb и концентрацией провоспалительных цитокинов.

Результаты и обсуждение: У анализируемых пациентов с анемией, в целом, уровень провоспалительных цитокинов в несколько раз превышал содержание их в контрольной группе. Выявлено, что уровень TNF α у пациентов с анемией составлял $130,8 \pm 36,2$ пг/мл

($n = 39$), в контрольной группе – $42,1 \pm 13,2$ пг/мл ($p < 0,01$; $n = 15$); содержание IL-1 β в анализируемой группе составляло $484,1 \pm 66,5$ пг/мл ($n = 30$), в контрольной – $177 \pm 43,7$ пг/мл ($p < 0,01$; $n = 15$); концентрация IL-6 в группе с анемией составляло $466,2 \pm 42,9$ пг/мл ($n = 19$) против $128 \pm 36,5$ пг/мл в контрольной ($p < 0,01$; $n = 15$); 4) содержание IFN γ в основной группе составило $604,5 \pm 57,4$ пг/мл ($n = 30$), в то время как в контрольной – $47,7 \pm 6,6$ пг/мл ($p < 0,0001$; $n = 15$). Анализ позволил установить корреляцию между содержанием в крови TNF α и IFN γ ($r = +0,41$; $p < 0,05$; $n = 25$), между TNF α и IL-1 β ($r = +0,62$; $p < 0,01$; $n = 18$), а также IFN γ и IL-1 β ($r = +0,49$; $p < 0,01$; $n = 30$), что дает почву предположить о синергизме между этими цитокинами. В то же время между IL-6 и выше перечисленными провоспалительными цитокинами (TNF α , IL-1 β , IFN γ) корреляции не получено ($p > 0,05$). Также была установлена негативная связь между концентрацией Hb, а следовательно и степенью тяжести анемии, и такими цитокинами, как IL-1 β ($r = -0,46$; $p < 0,01$; $n = 30$), TNF α ($r = -0,58$; $p < 0,01$; $n = 21$). Это указывает на их негативное влияние на эритропоэз, следовательно, и участие их в развитии анемии при ЗЛТ. В то же время, в контрольной группе нами не выявлено ни одной корреляционной связи – ни между отдельными видами цитокинов между собой, ни между уровнями Hb и цитокинов ($p > 0,05$; $n = 15$).

Заключение: Установленная связь (синергизм) между содержанием в сыворотке крови провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IFN γ , а также концентрацией гемоглобина позволяет предположить их участие в патогенезе анемии при ЗЛТ.

Романенко Н.А., Жигулева Л.Ю., Волошин С.В., Бессмельцев С.С., Зенина М.Н., Четкин А.В.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

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

Краткое вступление: Анемия у больных гемобластозами является частым проявлением заболевания осложняющее его течение, ухудшающее эффективность противоопухолевой терапии, сопровождающееся многочисленной симптоматикой, снижающей качество жизни (КЖ) больных.

Цель работы: Сравнить КЖ у больных гемобластозами в зависимости от степени тяжести анемии.

Материалы и методы: В исследование включены пациенты ($n = 326$) в возрасте 19–82 (Me 65) лет с гемобластозами: МДС ($n = 37$), острыми миелобластными ($n = 20$) и лимфобластными ($n = 7$) лейкозами, первичным миелофиброзом ($n = 23$), ХМЛ в фазе бластного криза ($n = 6$), множественной миеломой II и III стадии ($n = 126$), неходжкинскими лимфомами в III–IV стадии ($n = 40$), а также хроническим лимфолейкозом в В и С стадии ($n = 67$). Оценивали гемограму (показатели Hb) и исследовали КЖ с помощью опросника FACT-An (the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia). Опросник FACT-An представлен: 1) основным опросником (FACT-G – general), включающим, шкалы «Физическое благополучие» (ФБ), «Социальное/семейное благополучие» (ССБ), «Эмоциональное благополучие» (ЭБ), «Благополучие в повседневной жизни» (БПЖ); 2) опросником, специфичным для изучения симптомов анемии – шкалы «Анемия» и «Слабость». Больных разделили на шесть групп, в зависимости от степени тяжести анемии: у пациентов 1-й группы ($n = 34$) Hb 40–64 г/л (Me 57 г/л); 2-й группы ($n = 53$) Hb 65–79 г/л (Me 72 г/л); 3-й группы ($n = 72$) Hb 80–94 г/л (Me 86 г/л); 4-й группы ($n = 70$) Hb 95–109 г/л (Me 108 г/л); 5-й группы ($n = 41$) Hb 110–119 г/л (Me 114 г/л); 6-й группы ($n = 56$), взятой в качестве контроля, Hb 120–144 г/л (Me 130 г/л).

Результаты и обсуждение: В 1-й группе пациентов с анемией 4-й степени тяжести КЖ было наиболее низкое; при этом составляло по шкалам в баллах: по ФБ $14,0 \pm 0,9$; по ССБ $14,2 \pm 0,7$; по ЭБ $10,3 \pm 0,9$; БПЖ $18,5 \pm 0,8$; а также по шкалам «Анемия» $41,2 \pm 1,6$; «Слабость» $27,8 \pm 1,3$. Во 2-й группе больных с 3-й степенью тяжести анемии, КЖ также было низким: так по шкале ФБ $13,3 \pm 0,8$ балла, ССБ $14,4 \pm 0,6$ балла, ЭБ $9,9 \pm 0,7$ балла, БПЖ $18,2 \pm 0,6$, «Анемия» $38,5 \pm 2,3$, «Слабость» $26,8 \pm 1,7$. В 3-й группе пациентов с анемией 2-й степенью тяжести КЖ по шкалам составляло: в ФБ $11,5 \pm 0,7$, в ССБ $14,0 \pm 0,5$, в ЭБ $8,6 \pm 0,6$, в БПЖ $16,9 \pm 0,5$, в «Анемия» $36,1 \pm 1,9$, «Слабость» $25,5 \pm 1,4$. В 4-й группе больных с анемией 1-й степени тяжести КЖ по шкале ФБ составляло $11,3 \pm 0,7$ балла, ССБ $14,3 \pm 0,6$, ЭБ $8,4 \pm 0,8$, БПЖ $16,9 \pm 0,7$, «Анемия» $34,7 \pm 1,6$, «Слабость» $23,0 \pm 1,2$ балла. В 5-й группе пациентов с анемией 0 степени тяжести (Hb 110–119 г/л) КЖ по шкале ФБ составляло $11,1 \pm 0,9$ балла, ССБ $14,9 \pm 0,8$, ЭБ $7,6 \pm 0,6$, БПЖ $16,4 \pm 0,5$, «Анемия» $34,6 \pm 2,2$, «Слабость» $23,7 \pm 1,6$. В 6-й (контрольной) группе больных без анемии КЖ составляло: в шкале ФБ $7,5 \pm 0,7$ балла, ССБ $13,6 \pm 0,6$, ЭБ $6,4 \pm 0,5$, БПЖ $14,8 \pm 0,7$, Анемия» $23,4 \pm 1,5$, «Слабость» $14,9 \pm 1,0$.

Заключение: Низкое КЖ констатируется у пациентов показателями Hb < 80 г/л ($p < 0,05$). Статистической значимости КЖ не получено при Hb 80–110 г/л. Существенное улучшение КЖ выявлено у пациентов с концентрацией Hb > 110 –120 г/л ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют рекомендовать коррекцию АС с помощью трансфузий эритроцитов (при Hb < 80 г/л) и/или эритропоэстимулирующих препаратов (при Hb 80–110 г/л) для улучшения КЖ больных, особенно во время противоопухолевой терапии.

Рыбкина Е.Б., Захарько Е.И., Дрокова Д.Г., Матюхина К.А., Купрышина Н.А., Шолохова Е.Н., Двирник В.Н.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА СМЕШАННОГО ФЕНОТИПА ЛИМФОИДНОЙ И МЕГАКАРИОБЛАСТНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Острые лейкозы смешанного фенотипа (ОЛСФ) – это случаи, когда бластные клетки имеют черты принадлежности более чем одной линии дифференцировки. Наиболее часто это В-миелоидные или Т-миелоидные, реже В/Т-лимфобластные лейкозы. В классификации ВОЗ (2016 г.) они относятся к группе лейкозов неоднозначной линейности (acute leukaemias of ambiguous lineage), которые составляют менее 4% от всех острых лейкозов. Критерии верификации диагноза ОЛСФ ВОЗ основаны на наиболее специфичных маркерах для каждой линии. Часть случаев ОЛСФ оказывается неучтенной, например, сочетание лимфобластной и мегакариобластной или эритроидной дифференцировки, эти варианты крайне редки и критерии определения этих линий менее чувствительны.

Цель работы: Описание случая острого лейкоза смешанного фенотипа, сочетания В-, Т-лимфоидной и мегакариобластной линий дифференцировки.

Материалы и методы: Материал для исследования: костный мозг. Пробоподготовка по методу «окрашивание-лизис-отмывка», проточная цитофлуориметрия на приборе FACS Canto II, реагенты производства Becton Dickinson, США. Для исключения неспецифического связывания антител проводилось предварительное отмывание образца до окрашивания, а также внутриклеточное окрашивание. Пациентка К., 34 года, в дебюте заболевания гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. В общем анализе крови анемия легкой степени, тромбоцитопения до 20 тыс/мкл, лейкоциты $8,9 \times 10^9$ /л, blasts до 11%; в пунктате костного мозга бластные клетки 25%. Морфологи-

чески опухолевая популяция представлена крупными анаплазированными клетками с полиморфной структурой ядер, в некоторых клетках видны мелкие азурофильные гранулы. Цитохимические реакции на пероксидазу, липиды и неспецифическую эстеразу отрицательные, гликоген в единичных клетках в гранулярной форме.

Результаты и обсуждение: При иммунофенотипировании выявлено две популяции опухолевых клеток. Первая, 6% от всех проанализированных событий, имела фенотип CD45+CD34+HLA-DR+CD38+CD99+CD11b+CD11c+CD19+cyCD79a+CD2+CD3+CD5+CD7+CD56+cyCD3+, что соответствует кластерам смешанной линейности Т/В-лимфоидной. Вторая популяция, 10% от всех событий, с фенотипом CD45+HLA-DR+CD38+CD99+CD33+ CD41a+CD61+cyCD41a+cyCD61+CD19+CD7+CD56+, соответствовала бластным клеткам миелоидной направленности мегакариоцитарной линии дифференцировки с aberrантной экспрессией CD19, CD7, CD56. По данным литературы, имеются другие описания случаев острого лейкоза, когда бластные клетки имели смешанный фенотип, Т-лимфоидный и мегакариобластный. Однако эти случаи трудно сопоставить с критериями диагностики ОЛСФ текущей классификации ВОЗ.

Заключение: В развитии клеток костного мозга предшественники эритроидной и мегакариоцитарной линий раньше других отделяются от общего полипотентного предшественника гемопоэза. Можно предположить, что в случаях ОЛСФ смешанного лимфоидного и мегакариобластного лейкоза опухолевые клетки происходят из очень незрелых клеток, до отделения эритроидного и мегакариоцитарного предшественника.

Самарина С.В., Назарова Е.Л., Минаева Н.В., Росин В.А., Федоровская Н.С., Ванеева Е.В., Осипова Е.С., Грицаев С.В.

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров;
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) наиболее часто встречающаяся агрессивная неходжкинская лимфома, которая характеризуется выраженной биологической гетерогенностью, следствием чего являются различные варианты ответов на индукционную терапию и сроки наступления рецидива. Используемых в клинической практике маркеров определения риска не достаточно для эффективного прогнозирования течения диффузной В-ККЛ, что затрудняет планирование длительности и интенсивности терапии. В связи с вышеизложенным, актуальным направлением в онкогематологии является выделение новых высокоинформативных маркеров, с помощью которых возможно индивидуализировать выбор лечебного пособия.

Цель работы: Оценить прогностический потенциал отдельных клинико-гематологических показателей как предикторов эффективности 1-й линии терапии больных диффузной В-ККЛ.

Материалы и методы: Для достижения поставленной цели проведен ретроспективный анализ историй болезни 104 больных с медианой возраста 59 (31–80) лет. Больных старше 60 лет было 68 (65%). Критериями включения в исследование были доступность информации о возрасте больного, типе диффузной В-ККЛ, экспрессии гена Bcl-2, варианте индекса IPI, виде и эффективности индукционной терапии. В качестве индукционной терапии 90 (86,5%) больных получали лечение по схеме R-СНОР, 14 (13,4%) – по схеме ВFM-90. Больные были распределены на 4 группы: с полным (ПО) ($n = 58$) и частичным ответом (ЧО) ($n = 12$), с резистентностью к 1-й линии терапии ($n = 19$) и с ранним, в течение 12 мес после достижения ПО, рецидивом (РР) ($n = 15$). Медиана длительности наблюдения за больными составила 23 (10–36) мес.

Результаты и обсуждение: Установлено, что пациентов моложе 60 лет с низким IPI вариантом было больше, чем пациентов старше 60 лет этой же группы: 37,7% против 13,3% ($p = 0,0076$). Низкий IPI индекс значимо чаще констатировался у больных с ПО, чем у пациентов с резистентным течением болезни: 39,6% против 5,3% соответственно ($p = 0,004$). Также количество пациентов моложе 60 лет, живых на момент анализа, составляло 82% против 59,1% умерших ($p = 0,01$) соответственно. При раннем рецидиве наличие В-симптомов у больных в дебюте заболевания составляло 96,7% в отличие от пациентов с полным ответом – 44,8% ($p = 0,004$). Сильная/средняя экспрессия гена Bcl-2 чаще обнаруживалась при РР, чем у больных с ПО: 84 и 61% соответственно ($p = 0,04$). Тип поNGCV имел тенденцию к преобладанию у пациентов преимущественно с РР: 73,1% против 26,9% больных с ПО ($p = 0,174$). Независимо от иммуногистохимического варианта диффузной В-ККЛ после 1-й линии терапии RСНОР достигли полной ремиссии 56,6% пациентов, частичной ремиссии – 12%, ранний рецидив зарегистрирован у 16,6%, резистентность у 14,4%. После проведения химиотерапии по схеме ВFM-90 полный ответ достигнут у 42%, частичная ремиссия – 7,1%, ранних рецидивов не установлено, резистентное течение зафиксировано у 42% пациентов.

Заключение: Таким образом, полученные данные свидетельствуют об определенной ассоциации клинико-гематологических показателей с эффективностью терапии больных диффузной В-ККЛ. Значительная вариабельность течения заболевания в рамках отдельных проанализированных параметров не позволяет использовать их в качестве надежных предикторов. Обоснованным представляется поиск новых прогностических параметров, позволяющих корректно стратифицировать больных диффузной В-ККЛ.

Самарина С.В., Назарова Е.Л., Росин В.А., Федоровская Н.С., Грицаев С.В.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России, г. Киров;
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) весьма гетерогенна по морфологическим, иммунофенотипическим, молекулярно-генетическим характеристикам, клиническому течению, прогнозу заболевания, а также ответу на иммуно- и химиотерапию. До настоящего времени единственной прогностической моделью, которая широко используется в клинической практике, является Международный прогностический индекс (International Prognostic Index, IPI), который позволяет определить прогноз заболевания в группах высокого и низкого рисков, но не при промежуточном риске, что указывает на некоторое несовершенство IPI.

Цель работы: Выявить прогностическую значимость экспрессии c-Myc, bcl-2, MUM1 и Ki-67 в качестве предикторов эффективности терапии 1-й линии при диффузной В-ККЛ.

Материалы и методы: Материалом для иммуногистохимического исследования служили серийные срезы, изготовленные из парафиновых блоков биопсийного материала 104 больных диффузной В-ККЛ с медианой возраста 59 лет. Диагноз диффузной В-ККЛ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ (2008 г.) и подтверждали морфологически и иммуногистохимически. Экспрессия c-Myc, Bcl-2, MUM1 и Ki-67 в опухолевых клетках определена путем иммуногистохимического исследования с использованием антител к соответствующим эпитопам.

Результаты и обсуждение: Ответ на лечение по схеме RСНОР оценивался 6 курсов индукционной терапии. Медиана периода наблюдения за больными составила 23 мес. Сформированы четыре группы больных. В 1-ю группу вошли 58 (55,8%) больных с полным ответом, во 2-ю группу – 12 (11,5%) больных с частичным ответом, в 3-ю группу – 15 (14,4%) обследованных с ранним рецидивом, в 4-ю группу – 19 (18,3%) больных с прогрессированием/резистентностью

к проводимой терапии. Различий в группах по возрастным и гендерным характеристикам не было. При оценке дифференцированной экспрессии изучаемых маркеров отмечены достоверные различия найдены для c-Myc и Ki-67 в группах больных с полным ответом на терапию 1-й линии и прогрессированием/резистентностью к лечению. Так, в 4-й группе практически не выявлено c-Myc-позитивных случаев (0 против 24%, $p = 0,0351$), экспрессия Ki-67 была значительно ниже ($p = 0,0453$), чем у больных с полным ответом на лечение (медиана – 75% против 82,5%). c-Myc играет важную роль в пролиферации клеток, так как контролирует экспрессию генов, кодирующих факторы клеточного цикла. MYC обеспечивает переход из G0/G1 фазы клеточного цикла в S-фазу, активируя прямо или косвенно экспрессию CCND2 и CDKs, и подавляя экспрессию ингибиторов клеточного цикла. При участии MYC в клетке блокируется апоптоз, вызванный белком p53. В частности, MYC опосредованно инактивирует факторы p21 и p27, которые стимулируют клеточный арест в фазе G1. Ki-67 относится к маркерам пролиферативной активности клеток, и его высокая экспрессия свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Заключение: Полученные данные подтверждают прогностическую значимость дополнительных иммуногистохимических показателей в качестве маркеров прогноза эффективности индукционной иммуно- и химиотерапии по схеме RСНОР. Совместное определение экспрессии c-Myc и Ki-67 является полезным инструментом в определении полноты ответа на лечение. Внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов предполагает поиск и других маркеров, позволяющих корректно стратифицировать больных диффузной В-ККЛ на группы риска и обоснованно выбирать вид и интенсивность лечебного пособия.

Сергеевичева В.В., Крючкова И.В., Ушакова Г.Ю., Сизикова С.А., Баторова Д.С., Аристова Т.А., Пронкина Н.В., Меняева Е.В., Филимонов П.Н., Соловьева Т.И., Моисеева Т.Н.

СЛУЧАЙ ЛЕЙКЕМОИДНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ

ФГБУ «НИИ клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Клинический случай представляет редкую поствакцинальную реакцию, мимикрирующую лимфопролиферативное заболевание.

Пациент 50 лет, поступил 11.11.2017 для верификации причин цитопении на фоне ежедневных фебрильных эпизодов до 38.50 с ознобами с профузной потливостью, периодами темной мочи. Из анамнеза: в конце сентября 2017 г. – вакцинация живой ослабленной вакциной от желтой лихорадки перед планируемой поездкой в Африку. При обследовании ОАК: лейкоциты $2,16 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 869/мкл, гемоглобин 74 г/л, тромбоциты $76 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты $52 \times 10^9/\text{л}$. ЛДГ 2627 ЕД (норма до 450 ЕД). Проба Кумбса – отрицательная. Антитела к ДНК не обнаружены. Онкомаркеры (ПСА, АФП, РЭА) – в норме. Иммунофенотипирование на клон ПНГ (FLAER) 0%. УЗИ – спленомегалия 96 см². По МСКТ – спленомегалия 132 × 776 × 173 мм (селезеночный индекс 1736 при норме до 440), других патологических МСКТ-изменений не выявлено. Эмпирически: фортум 2 г 3 раза в день, 5 дней, микосист 3 дня без эффекта. Посевы мочи, крови – стерильные. Признаков локальной инфекции нет. Выполнена трепанобиопсия к/м: цитологически – 8,5% атипичных недифференцированных элементов, ИФТ – выявлен каппа-клон В-клеток с неуточненным фенотипом, цитогенетически – множественные аномалии кариотипа: 47,XY, add(3p26),+3, ?del(6q23),del(7q32), t(8;21)(q22;q22),del(10p14),add(11p15),del(15q13), add(18p),add(19q)[6] /46,XY[14], β2-микроглобулин 7,7 мг/л. В связи дефицитом эндогенного В₁₂ – проведена терапия витамином В₁₂ 1000 мкг – 7 дней в/м. С учетом клинической картины и лабораторных данных – потливость, спленомегалия, атипичные элементы в крови и к/м с признаками клональности и аномалиями кариотипа, повышенный β2-микроглобулин, подозрение на маргинально клеточную лимфому селе-

зенки. Однако, гистологически данные за опухолевое поражение к/м при лимфоме – сомнительно. На фоне инъекций витамином В₁₂ 1000 мкг/сут в/м в течение 5 дней – исчезновение клинической симптоматики (нормализация температуры тела, уменьшение потливости), отсутствием убедительных гистологических данных ИГХ за опухолевое поражение окончательный диагноз лимфомы сомнителен. Выписывается в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о дообследовании. 24.11.2017 обследован в «НМИЦ гематологии» (Москва). ОАК: лейкоциты $2,88 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 869/мкл, гемоглобин 87 г/л, тромбоциты $319 \times 10^9/\text{л}$, биохимически: ЛДГ 414 ЕД/л, ДНК и IgM CMV, EBV, HHV6 не выявлено. В миелограмме; бластные клетки 2%, лимфоциты 16%, атипичных элементов не выявлено, иммунофенотипически – патологических популяций лимфоцитов не выявлено, цитогенетически – хромосомных аномалий не выявлено, пересмотр трепанобиоптата – морфологическая и ИГХ-картина вторичных реактивных изменений. УЗИ селезенки – размер 136 × 53 мм. Таким образом, на основании анамнестических данных о развитии гематологических нарушений после вакцинации, спонтанного регресса лихорадки, тенденции восстановления показателей крови, сокращение размера селезенки, отсутствие признаков лимфопролиферативного заболевания по результатам повторного пунктата костного мозга с проведением иммунофенотипирования, цитогенетического исследования Заключение: Поствакцинальная лейкемоидная реакция.

Заключение: Данный случай представляет редкую поствакцинальную реакцию, мимикрирующую лимфопролиферативное заболевание, свидетельствует о необходимости тщательной и осторожной верификации диагноза и коллегиального принятия решения при наличии даже минимальных сомнительных данных исследования

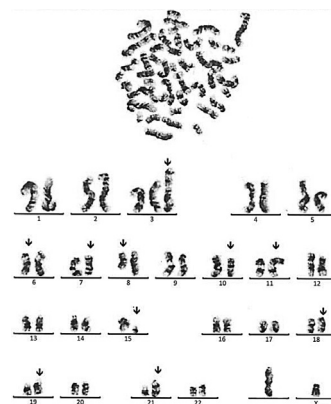
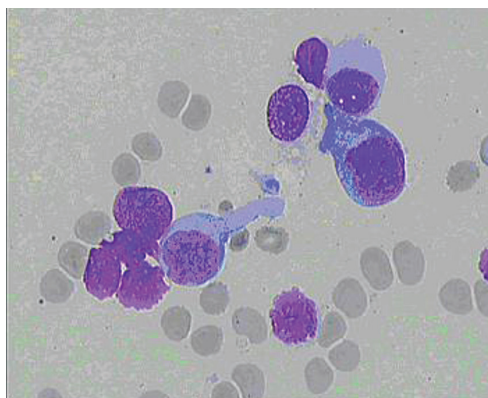
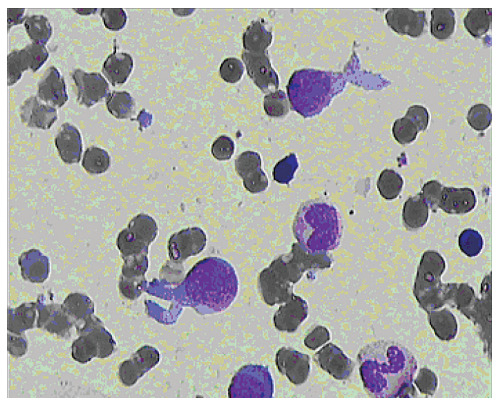


Рис. 1. Мазок костного мозга, по Романовскому-Гимзе. Ув. 1000.

Рис. 2. Цитогенетическое исследование клеток костного мозга.

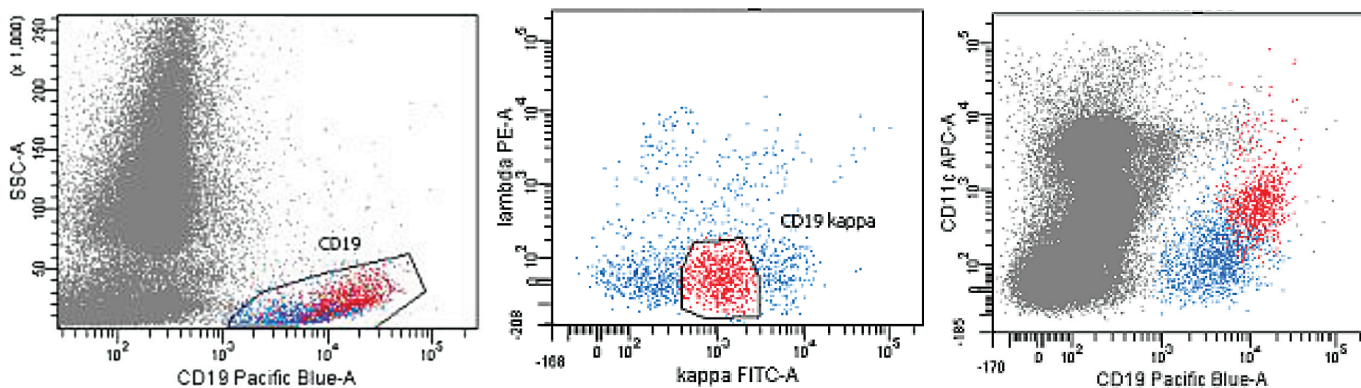


Рис. 3. Цитометрическое исследование костного мозга.

Сердюк О.Д., Кравцова И.В., Кучерявых Л.В., Латыпова С.Г., Макаова Е.В., Персиянова Н.В., Суфиянов В.М., Филиппова О.Е., Яскульский Д.А., Шатохин А.В., Шевченко Н.П.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА. УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ

ББУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Краткое вступление: Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) является редким, сложным для диагностики заболеванием. В основе его лежит дефицит металлопротеиназы (ADAMTS-13), расщепляющей мультимер фактора Виллебранда, приводящий к образованию тромбоцитарных тромбов и тромбированию микрососудов внутренних органов. ТТП характеризуется агрессивным течением. Летальность при отсутствии адекватной терапии 90–100%.

Цель работы: Оценить роль и эффективность использования экстракорпоральных методов лечения в терапии ТТП.

Материалы и методы: Мужчина, 28 лет с подтвержденным диагнозом ТТП, клиникой печеночно-почечной недостаточности. Проведено на аппарате PRISMAFLEX 5 процедур CVVHDF (постоянной вено-венозной гемодиализации) и 6 сеансов автоматического плазмафереза с плазмообменом на аппарате Nemonetic MCS.

Результаты и обсуждение: Заболел остро после ОРВИ. Жалобы на слабость, головную боль, тошноту, рвоту. Госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение. Состояние крайне тяжелое. Неадекватен, сознание спутанное, дезориентирован, на вопросы отвечает невнятно, заторможенность сменяется стадией возбуждения. Кожа и видимые слизистые желтушны, петехиальные высыпания на коже туловища, конечностей. ОАК: л. $9,09 \times 10^9/\text{л}$; эр. $1,9 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb 63 г/л, тр. $8 \times 10^9/\text{л}$; общий билирубин 86,9 (max 298,2 мкмоль/л), прямой 38,6 (max 208,2 мкмоль/л), АСТ 75 ЕД/л (max 448 ЕД/л), АЛТ 103 ЕД/л (max 860 ЕД/л), мочевины 7,3 ммоль/л (max 25,3 ммоль/л), креатинин 108 мкмоль/л (max 207,6 мкмоль/л), ЛДГ 2200 ЕД/л. Прямая проба Кумбса отрицательная, ретикулоциты 4,8%. ЭФГДС – эрозивный гастрит, бульбит. Рентгенография легких без патологии. КТ-признаки умеренного увеличения селезенки, увеличения лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки, фиброзные изменения базальных сегментов легких. Инфекционист:

приобретенная ЦМВИ, латентное течение. Результаты химико-токсикологических исследований крови и мочи отрицательные. МРТ головного мозга: очаги ишемии в ЛП мозжечка, правой лобной доле. Невролог: энцефалопатия сочетанного генеза. На 4-е сутки перевод в гематологическое отделение. Диагноз: Гемолитическая анемия. Тромбоцитопения. ТТП? Терапия кортикостероидами – преднизолоном 90 мг/сут, трансфузии СЗП, тромбоконцентрата. Без эффекта. Нарастает полиорганная недостаточность, неврологическая симптоматика. На 5-е сутки первый сеанс гемодиализации (ГДФ). На 6-е сутки сеанс обменного плазмафереза (ПФ). На 7-е сутки больной пришел в себя, неврологическая симптоматика регрессирует. Подтвержден диагноз ТТП: активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови 4,8%. Содержание ингибиторных антител 1 ед. БЕ. После 5 сеансов ГДФ и 4 сеансов ПФ с интервалом 1–2 дня (с учетом тяжести состояния, клиники ПОН, редкой группы крови – АВIV Rh-(отриц), достигнуто стойкое улучшение. Hb 80 г/л, тромбоциты 77 тыс., о.билирубин 158,8 мкмоль/л, прямой 122 мкмоль/л, ЛДГ 1403 ЕД/л, мочевины 16,7 ммоль/л, креатинин 97,2 мкмоль/л. Проведено еще 2 сеанса ПФ в режиме 2 раза в неделю. Продолжалась терапия кортикостероидами, гепарином 10 000 ЕД в сутки. Отмена к 35-му дню, перевод на ривароксабан 15 мг. Антибактериальная, противогрибковая терапия, гепатопротекторы. На 46-й день пациента выписали. Неврологическая симптоматика полностью регрессировала. Общий билирубин 12,3 мкмоль/л, АСТ 92 ЕД/л, АЛТ 398 ЕД/л, мочевины 8,4 ммоль/л, креатинин 89 мкмоль/л; Hb 95 г/л, тр. $312 \times 10^9/\text{л}$, эр. $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$; л. $9,52 \times 10^9/\text{л}$. Через 3 мес все анализы в норме.

Заключение: Использование экстракорпоральных методов лечения при ТТП является обязательным и эффективным методом терапии позволяющим улучшить прогноз заболевания и достигнуть полного выздоровления.

Сердюк О.Д., Яскульский Д.А., Макаова Е.В., Кравцова И.В., Филиппова О.Е., Персиянова Н.В., Латыпова С.Г., Голуб О.М.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

ББУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

Краткое вступление: Несмотря на достигнутые успехи в терапии лимфомы Ходжкина (ЛХ) по-прежнему актуальной остается проблема лечения пациентов с рефрактерными/рецидивирующими формами. Препарат брентуксимаб ведотин включенный в схемы терапии таких пациентов существенно улучшает результаты лечения.

Цель работы: Оценить эффективность и безопасность терапии препаратом брентуксимаб ведотин (Адцетрис) у больных рефрактерными/рецидивирующими формами ЛХ.

Материалы и методы: Проведена терапия 5 больными (3 женщины и 2 мужчинам) в возрасте от 22 до 33 лет, из них у 3 пациентов резистентная форма, у 2 поздний рецидив (у 1 больного после ауто-ТГСК). Стадия на момент начала терапии у 4 больных IIA, у 1 – IVA. На момент установления диагноза у всех была IIA стадия, нодулярный склероз. Диагноз устанавливали по биопсии лимфатического узла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Количество проведенных курсов химиотерапии (ХТ) до терапии брентуксимабом от 6 до 25. Трех больным проводили ХТ по схеме брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг внутривенно капельно день 1, каждые 21 день в комбинации с бендамустином 90 мг/м² в/в капельно день 1, 2; один больной получал терапию в монорежиме (поддержка после ауто-ТГСК). Один пациент получал препарат в монорежиме после 4-х линий терапии одна из которых ранее уже включала бендамустин. Пациенты получили от 7 до 12 введений препарата брентуксимаб ведотин. Оценку результат терапии проводили по результатам клинического, инструментального обследования включающего в том числе ПЭТ-КТ.

Результаты и обсуждение: Ответ на терапию получен у всех больных (100%), 2 больные первично-резистентными формами, у 1 больной лечение в монорежиме после ауто-ТГСК, у второй 8 курсов ХТ, достигнута полная ПЭТ негативная ремиссия. После 8 введений прогрессия у обоих (40%). Одна больная с рецидивом после 25 курсов ХТ и ауто-ТГСК. Частичная ремиссия на терапии бендамустин + дексаметазон с последующей прогрессией. После 4 курсов ХТ с бендамустином и 4 введений в монорежиме достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия, сохраняется после 12 введений. Один пациент со вторым поздним рецидивом. После первого курса ХТ с брентуксимабом признаков метаболической активности лимфопролиферативного процесса на ПЭТ не выявлено. Результат сохраняется после 6 курсов ХТ. Один пациент с первично-резистентной формой после 4-х линий терапии. Получен частичный ответ после 6-го введения препарата, ответ утерян после перерыва в лечении из-за отсутствия препарата. Гематологическая токсичность 3-й степени развилась у 2 больных на курсе ХТ. Назначались ГКФС, заместительная терапия эритроцитарной массой, эритропоэтины.

Заключение: Терапия брентуксимабом является эффективной, позволяет получить ремиссию у больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ЛХ. Развившаяся на терапии гематологическая токсичность регрессирует после исключения бендамустина из схемы лечения, контролируется и хорошо поддается коррекции. Необходимо тщательное планирование этапности терапии. При достижении ответа своевременное проведение высокодозной ХТ и ауто-ТГСК при первично резистентных формах ЛХ в связи с высоким риском прогрессии заболевания после отмены брентуксимаба несмотря на полученный успех.

Сидорова А.А., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Королева О.М., Михальцова Е.Д., Васильева В.А.,
 Попова Н.Н., Усикова Е.В., Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ФАКТОРЫ РИСКА ОТТОРЖЕНИЯ И НЕПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Отторжение/неприживление трансплантата после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) приводит к длительной гранулоцитопении, инфекционным осложнениям, массивной заместительной гемотрансфузионной терапии, увеличению стоимости случая госпитализации и снижению общей выживаемости больных.

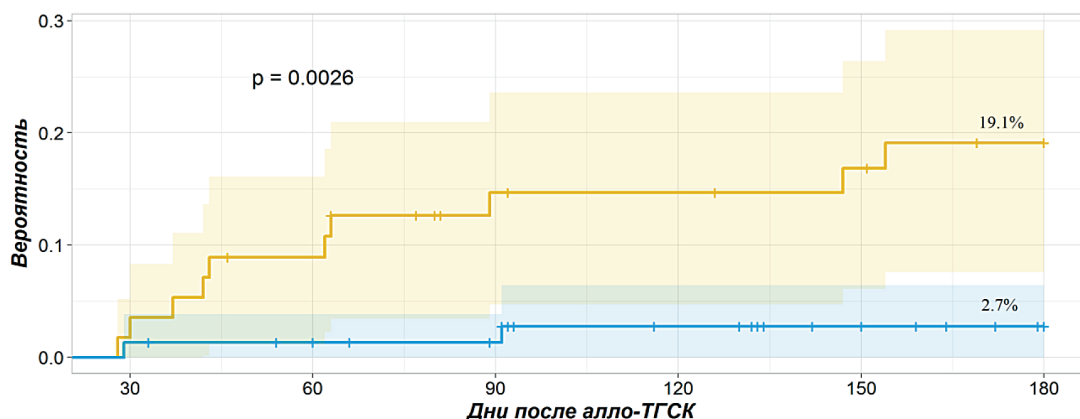
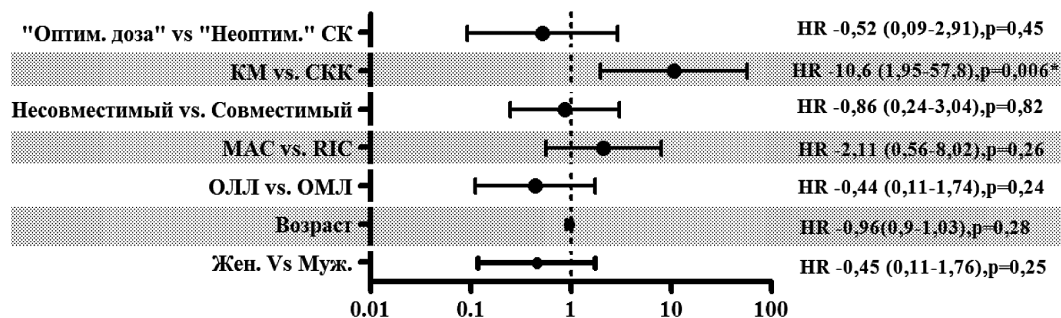
Цель работы: Определить факторы риска отторжения/неприживления трансплантата у больных острыми лейкозами в течение первых 6 месяцев после алло-ТГСК от неродственных доноров.

Материалы и методы: В исследование включены 132 больных острыми лейкозами (58 мужчин и 74 женщины) после алло-ТГСК от неродственных доноров в период с 2011г. по 2017г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии». В анализ включены больные, которые прожили более 30 дней после трансплантации. Медиана возраста 34,5 (18–64) лет. На момент трансплантации у большинства больных – у 106 (80,3%) была констатирована ремиссия заболевания, в 26 случаях отмечалась рефрактерность к химиотерапии. У 87 больных алло-ТГСК была выполнена от полностью совместимого неродственного донора, у 45 (34,1%) больных – от частично совместимого неродственного донора. В качестве источника трансплантата использовали костный мозг (КМ) 56(42,4%) и периферические стволовые клеточные клетки (ПСКК) 76 (57,6%). Предтрансплантационное кондиционирование в миелоаблативном режиме (МАС, Bu12CyATG) выполнено 31 (23,5%) больному, в режиме пониженной интенсивности (РИС, FluBu8ATG) – 101 (76,5%). Исследование химеризма и оценка кроветворения выполнялись на +30, +60, +90-й дни и +6-й мес, либо на момент развития панцитопении. Отторжение/неприживление трансплантата

констатировали при нейтропении $< 0,5 \times 10^9/л$ наличии 50% и более собственного кроветворения. Модель пропорциональных рисков Кокса использовалась для определения независимых прогностических факторов. Ковариатами явились следующие параметры: возраст, пол, режим кондиционирования, вариант заболевания, HLA различие между донором и реципиентом, источник трансплантата и его клеточность.

Результаты и обсуждение: Результаты модели пропорциональных рисков Кокса показаны на рис. 1. По нашим данным использование КМ в качестве источника трансплантата для алло-ТГСК от неродственных доноров связано с высоким риском отторжения трансплантата в течение 6 мес после трансплантации HR 10,64 (95% CI 1,96–57,8; $p = 0,006$). КМ был значимо чаще ассоциирован с пониженной клеточностью ($p = 0,001$). Вероятность отторжения трансплантата в течение шести месяцев после алло-ТГСК зависит от источника трансплантата – 19.1% для реципиентов КМ против 2,7% реципиентов ПСКК ($p = 0,0026$) (рис. 2).

Заключение: При использовании в качестве источника трансплантата КМ при алло-ТГСК отмечается низкий риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина». Однако по нашим данным, использование КМ при алло-ТГСК увеличивает вероятность отторжения/неприживления трансплантата, что может быть также обусловлено неоптимальной клеточностью КМ. Выбор источника трансплантата для алло-ТГСК у больных острыми лейкозами от неродственных доноров должен базироваться на риск-адаптированной стратегии, использование КМ возможно при условии обеспечения достаточной клеточности трансплантата.



Источник ГСК	Риск					
	30	60	90	120	150	180
Костный мозг	55	49	42	41	38	35
СКК	75	73	69	64	58	53

Сидорова Ю.В., Сычевская К.А., Чернова Н.Г., Рыжикова Н.В., Смирнова С.Ю., Городецкий В.Р., Наумова Е.В., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПЦР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ КЛОНАЛЬНОСТИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛЯРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;
 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

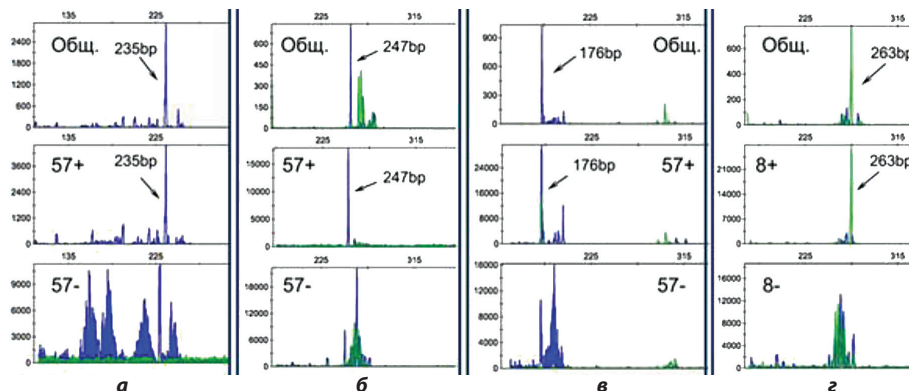
Краткое вступление: Диагностика Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБЛГЛ) основывается на данных клинического обследования, результатах иммунофенотипирования лимфоцитов и исследования Т-клеточной клональности. Обнаружение моноклональности лимфоцитов является серьезным аргументом в пользу опухолевого процесса.

Цель работы: Цель данного исследования оценить чувствительность, специфичность, точность ПЦР метода определения клональности для диагностики Т-ЛБЛГЛ. В рамках диагностического поиска и уточнения природы клональных лимфоцитов провести исследование Т-клеточной клональности CD8+ и CD57+ популяции лимфоцитов.

Материалы и методы: В работу включены здоровые люди различных возрастов ($n = 62$), пациенты с ревматоидными заболеваниями ($n = 14$), больные Т-ЛБЛГЛ ($n = 38$). Оценку Т-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов TCRG ($V\gamma-J\gamma$) и TCRB ($V\beta-J\beta$, D β -J β). Для этого использовали метод ПЦР с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2 и последующий фрагментный анализ на секвенаторе ABI PRISM 3130 (Applied Biosystems). CD8+, CD57+ лимфоциты были выделены с помощью метода магнитной селекции и исследованы у 25 здоровых доноров, 8 пациентов с ревматоидными заболеваниями, 3 больных Т-ЛБЛГЛ.

Результаты и обсуждение: У всех больных Т-ЛБЛГЛ (у 38 из 38) была выявлена хотя бы одна моноклональная реаранжировка, либо локуса TCRG, либо TCRB. У 5 из 38 (13,2%) больных Т-ЛБЛГЛ была выявлена только реаранжировка TCRG, из них 3 больных $\gamma\delta$ -Т-ЛБЛГЛ; у 5 из 38 (13,2%) – только реаранжировка TCRB, поэтому чувствительность каждого из этих методов была одинаковой и составила 86,8%. У 45,2% доноров различных возрастных категорий и у 78,6% пациентов с ревматоидными заболеваниями выявлялись отклонения от поликлональной картины, т.е. выявлялась сомнительная моноклональная, олигоклональная картина, или даже моноклональная картина. Не было найдено корреляции между обнаружением моно/сомно/олигоклональности и возрастом или полом в группе относительно здоровых людей. Четкая моноклональная картина была выявлена у 11,3% доноров по генам TCRG, 3,2% – по генам TCRB, при ревматоидных заболеваниях эти показатели составили 21,4 и 14,3% соответственно. Наибольшая специфичность и точность определения клональности была при одновременном выявлении моноклональности в TCRG и TCRB локусе (100% специфичность, 91,2% точность), либо при выявлении полной моноклональной реаранжировки TCRB (100% специфичность 96,3% точность), так как в контрольной группе пациентов не было выявлено этих событий. Анализ изолированных популяций лимфоцитов у доноров ($n = 25$), пациентов с ревматоидными заболеваниями ($n = 8$) показал, что наличие клональных продуктов характерно для CD8+CD57+ клеток и не является патологией. Наши результаты доказывают сходство профилей клональности CD8+CD57+ у здоровых людей и больных Т-ЛБЛГЛ, что исключает использование только данных о моноклональности CD57+ популяции для подтверждения диагноза Т-ЛБЛГЛ.

Заключение: Определение Т-клеточной клональности не является специфичным методом, так как клональная экспансия CD8+CD57+ клеток может наблюдаться при отсутствии опухоли (у здоровых доноров, пациентов с ревматоидными заболеваниями). Только четкий моноклональный результат с одновременным выявлением моноклональности по локусу TCRG и TCRB, а также выявление моноклональной полной реаранжировки TCRB ($V\beta-J\beta$) в общей популяции лимфоцитов периферической крови, можно считать подтверждением опухолевой лимфопролиферации. Исходя из приведенных данных, интерпретация Т-клеточной клональности должна проводиться с осторожностью и всегда в контексте клинических данных и результатов иммунофенотипирования лимфоцитов.



Результат определения клональности в общей популяции лимфоцитов, в селектированных CD57+ или CD8+ клетках, и лимфоцитарной фракции обедненной данными клетками, соответственно CD57- или CD8- у здоровых доноров и добровольцев. Выявленные в общей популяции клональные продукты, доминируют в CD57+/CD8+. В CD57-/CD8- популяции поликлональная картина.

а – TCRG, доброволец 41 год (женщина); б – TCRB-tube A, донор 53 года (мужчина); в – TCRB-tube C, донор 45 лет (женщина); з – TCRB-tube A, донор 31 год (мужчина).

Синицына М.Н., Ковригина А.М., Чернова Н.Г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) относится к группе периферических Т-клеточных лимфом (ПТЛ) с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток хелперов T_H (пересмотр WHO, 2017). АИТЛ – гетерогенный по морфологии, иммунофенотипу, генетическим нарушениям, клинической картине вариант НХЛ, требующий дифференциальной диагностики с реактивными изменениями в лимфатических узлах с явлениями расширения паракортикальной зоны, ПТЛ, лимфомой Ходжкина. Трудности дифференциальной диагностики АИТЛ в группе ПТЛ заключаются в сходстве морфологической картины, наличием иммунофенотипического «перекреста».

Цель работы: Оценить морфологические и иммуногистохимические особенности субстрата АИТЛ.

Материалы и методы: На материале лимфатических узлов (готовые парафиновые блоки/эксцизионная биопсия лимфатического узла) 65 пациентов (НМИЦ гематологии 2012–2017гг.) было проведено

гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (соотношении мужчин:женщин – 1,5 : 1, медиана возраста 57 лет (38–78 лет)). У 12 из 65 пациентов была выполнена биопсия кожи (участки гиперпигментации или макулопапулезной сыпи). В 48 случаях проводилось исследование с зондами к малым РНК EBV.

Результаты и обсуждение: В большинстве случаев – у 52 (80%) из 65 пациентов по результатам морфологического и ИГХ-исследований был установлен диагноз АИТЛ с диффузным характером роста. Диагноз установлен на основании преобладания Т-клеточной популяции (CD3+, CD4+) с иммунофенотипом T_H (CD10+, BCL-6+, CXCL 13+, PD-1+), визуализации пролиферирующей сети ФДК (CD21+, CD23+), наличия крупных лимфоидных клеток с морфологией иммунобластов (CD20+, CD30+, EBER (ISH)+); наличия пролиферации сосудов веноулярного типа. Выделено 8 (12%) случаев АИТЛ с интерфолликулярным ростом, морфологически отличающейся наличием относительно сохранных лимфоид-

ных фолликулов, минимальными признаками пролиферации сети ФДК; 2 (3%) – с начальными проявлениями АИТЛ, характеризующиеся перифолликулярным расположением опухолевых клеток с иммунофенотипом Tfh. 3 (5%) случая, с учетом особенностей иммуногистоархитектоники были отнесены к периферической Т-клеточной лимфоме NOS, фолликулярный вариант с иммунофенотипом Tfh. В 34 из 48 случаев АИТЛ была выявлена экспрессия EBER (ISH). В 8 из 12 исследованных биопсий кожи было выявлено специфическое поражение как при АИТЛ.

Заключение: Выводы: АИТЛ отличается характерными морфологическими и иммуногистохимическими признаками. Основным патогномоничным иммуногистохимическим признаком является наличие пролиферирующей сети ФДК (CD21+, CD23+) в сочетании с опухолевым субстратом с иммунофенотипом Tfh (CD10+, BCL-6+, CXCL13+, PD-1+). Диагностика АИТЛ является комплексной и включает в себя клинико-anamnestические, лабораторные, морфологические и иммуногистохимические данные.

Скверчинская Е.А., Якимов Е.Н., Добрылко И.А., Соколова М.А., Васильев С.А., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соловьева Т.И., Двирнык В.Н., Орел Е.Б., Марголин О.А., Кумар Раджу, Пивник А.В., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИИ JAK2V617F ДЛЯ БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ТРОМБОЗОМ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВЕН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва;
ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

Краткое вступление: Истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) несут в себе значительный риск развития тромбоза абдоминальных вен (ТАВ): синдром Бадда-Киари (СБК) с частотой встречаемости 50% случаев и тромбоз портальной вены (ТПВ) в 25% случаев. Однако у 25–65% больных миелопролиферативные заболевания (МПЗ) могут не иметь явных клинико-гематологических свойств в дебюте заболевания, несмотря на наличие мутации Jak2V617F (Jak2+), при нормальном числе клеток периферической крови и трактоваться как «латентные» МПЗ.

Цель работы: Определить диагностическую значимость мутации Jak2V617F у пациентов с ТАВ, определяемой в качестве маркера латентного течения МПЗ.

Материалы и методы: Исследована когорта из 71 больного с тромбозом абдоминальных вен. С целью идентификации лежащей в основе причины развития тромбоза, проводился скрининг на тромбофилию, включая тестирование на антифосфолипидные антитела, уровни протеинов С и S, мутации фактора V Лейден, фактора II протромбина. Скрининг на МПЗ, включал подсчет числа клеток периферической крови, анализ мутации Jak2V617F, трепанобиопсию. Образцы ДНК на наличие мутации Jak2V617F были исследованы у 51 из 71 больного.

Результаты и обсуждение: Больные ($n = 71$, 53 женщины и 18 мужчин) с ТАВ были распределены на три группы в зависимости от фактора риска тромбоза: ТПВ или СБК с известным этиологическим фактором, к которым могут быть отнесены – МПЗ «латентные», «открытые» (ЭТ, ИП) и не-МПЗ (другие возможные гематологические заболевания) – 49 больных; ТПВ и СБК вторичные по отношению к циррозу – 6; ТАВ с неизвестным этиологическим фактором – 16. Медиана возраста в момент ТАВ составила 35 (20–67) лет. Не отмечено статистически значимой разницы между группами с МПЗ и без МПЗ в момент диагноза по концентрации гемоглобина 134 (97–192)

г/л против 131 (108–181) г/л и гематокрита 41 (27–57) % против 38,6 (22–42) % соответственно. В тех же группах по числу тромбоцитов $346 (97–192) \times 10^9/\text{л}$ против $268 (133–638) \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов $9 (4–17) \times 10^9/\text{л}$ против $7 (3–15) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Другие тромбофилические факторы риска тромбоза распределялись равномерно в группах больных положительными по Jak2V617F, что подтверждает многофакторность в развитии ТАВ и необходимость исследования мутации Jak2V617F даже с тромбофилией. У 37(73%) из 51 больного была обнаружена мутация Jak2V617F. Трепанобиопсия выполнялась у 57(80%) из 71 больного, где 31 больной был идентифицирован как «латентные» МПЗ, положительных по мутации Jak2V617F ($n = 20$), которые распределились следующим образом: только Jak2+ ($n = 13$) или с подтверждением по биопсии костного мозга ($n = 4$) или только по биопсии костного мозга ($n = 3$). Диагноз «открытого» МПЗ получили 18 больных, не-МПЗ – 2, без МПЗ – 6. Среди «латентных» МПЗ 17 (33%) из 51 больного были Jak2+, что соответствовало частоте встречаемости данной мутации у 16(31%) из 51 больного с «открытыми» формами МПЗ. Положительная корреляция наблюдалась между Jak2V617F и трепанобиопсией, где Jak2+ присутствовала у большинства больных МПЗ (86%) и у 33% больных без МПЗ по биопсии костного мозга. Таким образом, было продемонстрировано, что Jak2+ четко коррелирует с биопсией костного мозга для МПЗ и имеет большое прогностическое значение для выявления скрытых/«латентных» форм МПЗ.

Заключение: Данное исследование показало, что первичный тромбоз абдоминальных вен часто является проявлением лежащего в основе МПЗ у большинства Jak2V617F-положительных больных. Поиск мутации Jak2V617F должен стать частью рутинного обследования пациентов с латентной клональной миелопролиферацией в присутствии ТАВ, где параметры периферической крови зачастую имеют нормальные значения.

Смирнова С.Ю., Коржова С.М., Цветаева Н.В., Сидорова Ю.В., Ковригина А.М., Никулина Е.Е., Никулина О.Ф., Судариков А.Б.

В-КЛЕТОЧНАЯ КЛОНАЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Развитие аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) связано с появлением антител к собственным эритроцитам. Ранее нами было показано, что в половине случаев при АИГА выявляется Т-клеточная клональность, которая не связана с патогенезом АИГА или опухолевым процессом. Случаи выявления В-клеточной клональности при АИГА крайне редки. Поскольку В-клеточная клональность, как правило, связана с опухолью, можно предположить, что АИГА в этих редких случаях является паранеопластическим процессом, связанным с минимальным лимфомным поражением, которое не удается распознать при гистологическом исследовании.

Цель работы: Выявить имеются ли признаки минимального лимфомного поражения КМ и/или селезенки у пациентов с АИГА и выявленной В-клеточной клональностью.

Материалы и методы: В исследование включены 39 пациентов с диагнозом АИГА. Средний возраст пациентов составил 37 лет (от 18 до 79), соотношение полов примерно 1:2. В-клеточную клональность материала костного мозга (КМ) и/или селезенки оценивали по перестройкам генов IgH (протокол BIOMED-2) с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов у всех пациентов. Гистологическое исследование материала селезенки и/или КМ выполнено

всем пациентам, ИГХ исследование выполнено у 3 пациентов с выявленной В-клеточной клональностью. Пациентам без В-клеточной клональности ИГХ-исследование не проводили.

Результаты и обсуждение: У 8 (20,5%) из 39 пациентов с АИГА выявлена В-клеточная клональность. По данным гистологического исследования препаратов КМ и/или селезенки, только в 1 (2,5%) из 39 случаев выявлены признаки лимфомного поражения. Для пациентов, с выявленной В-клеточной клональностью и у которых имелся архивный гистологический материал – 4 (50%) из 8, для исключения минимальных признаков поражения КМ при лимфоме дополнительно выполнено ИГХ-исследованию. Из них у 1 пациента, при ретроспективном исследовании выявлены признаки В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. У 3 пациентов при проведении ИГХ, признаков опухолевого поражения не обнаружено.

Заключение: В нашем исследовании, только в 1 из 4 исследованных случаев с помощью ИГХ-исследования удалось подтвердить наличие опухолевого поражения КМ у пациента с АИГА и выявленной В-клеточной клональностью. В 3 из 4 случаев признаков лимфомного поражения не обнаружено. Ложноотрицательные результаты гистологического исследования могут иметь место при незначительной интерстициальной инфильтрации ткани КМ опухолевыми клетками

и одновременном избыточном расширении красного ростка, возникающего как следствие компенсаторной реакции на развитие анемии. Подобная ситуация возможна при очаговом типе поражения КМ (опухолевый очаг остается за пределами объема трепанобиоптата). В-клеточная клональность может быть выявлена у пациентов с ауто-

иммунными заболеваниями, MGUS, но выявление В-клеточной клональности нехарактерно для пациентов с АИГА. Необходимо динамическое наблюдение за данной группой пациентов и проведение ИГХ-исследования у всех пациентов с АИГА и выявляемой В-клеточной клональностью.

Смирнова С.Ю., Паровичникова Е.Н., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Бидерман Б.В., Киселева П.В., Гаврилина О.А., Глинщикова О.А., Абакумова А.В., Ахмерзаева З.Х., Басхаева Г.А., Чабаева Ю.В., Куликов С.М., Судариков А.Б.

КЛИРЕНС МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ РН⁺ ОЛЛ ПО ПРОТОКОЛУ ОЛЛ-2009

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – остаточное количество опухолевого клона в костном мозге или крови пациента на определенный день терапии. У больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) оценка МОБ является независимым фактором прогноза как для Т-, так и для В-клеточного варианта заболевания. Динамическое исследование МОБ позволяет не только стратифицировать пациентов на группы риска развития рецидива, но и оценивать эффективность проводимой терапии по скорости элиминации опухолевого клона. В настоящее время в Российской практике используется принципиально новый подход к лечению пациентов с ОЛЛ, который отличается от современных Европейских протоколов интенсивностью и длительностью лечения.

Цель работы: Изучить клиренс МОБ у больных ОЛЛ с помощью количественной ПЦР с пациент-специфичными праймерами и сравнить с данными зарубежных исследований.

Материалы и методы: В исследование включены 27 больных ОЛЛ: n=20 пациентов с В-вариантом заболевания и 7 больных Т-ОЛЛ. Согласно наличию традиционных факторов прогноза, 14 пациентов отнесены к группе высокого риска развития рецидива (9 – В-ОЛЛ, 5 – Т-ОЛЛ), 13 – к группе стандартного риска (11 – В-ОЛЛ, 2 – Т-ОЛЛ). Медиана возраста 28 лет (19–59лет). МОБ оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени с подбором пациент-специфичных праймеров к клонально-

перестроенным генам Ig/TCR. Минимальная чувствительность 0,01%. Для оценки общей выживаемости (ОВ) в общей группе пациентов использовали метод Каплана–Мейера. Для оценки ОВ в зависимости от уровня МОБ на 150-й день использовали Ландмарк-анализ.

Результаты и обсуждение: Продемонстрирована длительная персистенция опухолевого клона – снижение уровня МОБ происходит медленно с каждым этапом терапии, что в целом, соответствует данным, полученным европейскими коллегами. На 36-й день терапии по протоколу ОЛЛ-2009 МОБ выявляется у 80% пациентов, на 70-й день – около 57%, на 105-й день – около 35%, на 150-й день – около 28% и в период поддерживающей терапии – около 22%. Общая 5-летняя выживаемость составила 66,8%, что согласуется с данными европейских исследователей (рис. 1). Общая 3 летняя выживаемость в группе пациентов с МОБ позитивным результатом на 150-й день, составила 33,3%, в группе с МОБ отрицательным результатом – 100% (рис. 2).

Заключение: Российский режим ОЛЛ-2009, который отличается от европейских меньшей интенсивностью и большей продолжительностью сопоставим по клиренсу МОБ и общей выживаемости с данными, полученными в европейских исследованиях, что свидетельствует о том, что длительное неинтенсивное воздействие не приводит к снижению эффективности лечения ОЛЛ.

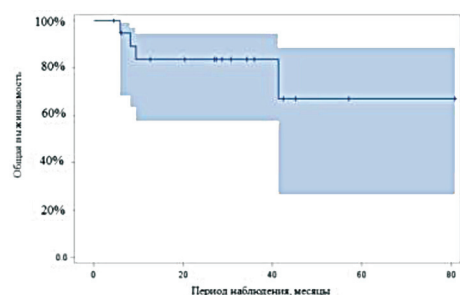


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ОЛЛ, которым проводится мониторинг МОБ и лечение по протоколу ОЛЛ-2009.

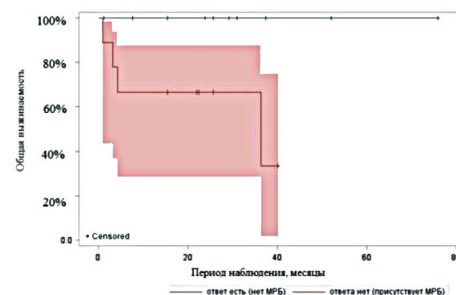


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ОЛЛ, в зависимости от уровня МОБ на 150-й день терапии по протоколу ОЛЛ-2009.

Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Хамаганова Е.Г., Абакумова А.В., Урыбин И.Ю., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Судариков А.Б.

АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ HLA-DR С РАЗВИТИЕМ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: На сегодняшний день широко известна ассоциация антигенов HLA I и II класса с развитием аутоиммунных заболеваний (АЗ), таких как болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа, приобретенная форма идиопатической тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Антигены HLA ответственны за представление антигена Т-лимфоцитам и играют важную роль в выработке антител, однако механизмы, лежащие в основе ассоциации антигенов HLA с развитием АЗ до конца не изучены. Согласно литературным данным имеется отрицательная корреляционная связь между наличием HLA-DQ6 и положительной прямой пробой Кумбса у пациентов с идиопатической иммунной гемолитической анемией (ИГА) и ИГА на фоне других заболевания (опухолевых, вирусных). Связь других генов HLA с развитием аутоиммунной гемолитической анемией (АИГА) не изучена.

Цель работы: Выявить ассоциацию вариантов гена HLA-DR с развитием АИГА.

Материалы и методы: В исследование включено 24 пациента с диагнозом АИГА (ВОЗ, 2016); 1507 здоровых доноров. Соотношение

М:Ж – 1:2,4. Медиана возраста 37 лет. DRB1 ген исследован методом SSP-HLA-типирования у 24 больных ($2n = 48$) с АИГА и 1507 ($2n = 3014$) здоровых доноров.

Результаты и обсуждение: При исследовании гаплотипов пациентов с АИГА локуса DRB1, по сравнению с контрольной группой, выявлены аллели как с повышенной частотой встречаемости, так и с пониженной. Чаще встречается аллель DRB1*09 (3 из 48 исследованных гаплотипов, что составляет 6% против 0,86% в контрольной группе) ($p < 0,001$). Для аллелей DRB1*03 (7 из 48 исследованных гаплотипов, что составляет 14% против 8% в контрольной группе), DRB1*16 (4 из 48 исследованных гаплотипов, что составляет 8% против 3% в контрольной группе) выявлена тенденция к более частому обнаружению, однако статистически значимый результат не получен. Тенденция к более редкой встречаемости, чем в контрольной группе, выявлена для аллелей DRB1*11 (2 из 48 исследованных гаплотипов, что составляет 4% против 13% в контрольной группе) и DRB1*15 (2 из 48 исследованных гаплотипов, что составляет 4% против 13% в контрольной группе), однако статистически значимый результат, также не достигнут.

Заключение: В нашей работе показано, что среди пациентов с АИГА отмечается тенденция к увеличенной частоте встречаемости аллеля DRB1*03. Повышенная частота встречаемости данного аллеля характерна для пациентов европеоидной расы с сахарным диабетом 1-го типа, целиакией, диффузным токсическим зобом, миастенией gravis. Кроме того, среди пациентов с АИГА часто выявляется аллель DRB1*09, который характерен для монголоидной расы и очень редко встречается сре-

ди населения европеоидной расы. В данных литературы нет описания связи пониженной встречаемости аллелей DRB1*11 и DRB1*15 с АЗ. Возможно, пониженная/повышенная частота встречаемости данных аллелей связана с тяжестью заболевания, резистентностью к терапии или с другими факторами. Для получения статистически значимых результатов требуется проведение исследования на более широкой выборке пациентов.

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

ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ R-B У БОЛЬНЫХ МАЛТ-ЛИМФОМОЙ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: МАЛТ-лимфома занимает третье место по частоте среди всех первичных экстра nodальных лимфом, при этом в большинстве случаев опухоль отличает спокойное течение и хороший прогноз. При наличии показаний к началу лечения (клинические проявления, рост опухоли, распространенная стадия и т.д.) предпочтение в большинстве случаев отдается химиотерапии (ХТ). По профилю безопасности и токсичности оптимальной в настоящее время считается схема ритуксимаб и бендамустин (R-B), позволяющая достичь полных ремиссий у 90-92% больных МАЛТ-лимфомой.

Цель работы: представить накопленный за 7 лет опыт применения схемы R-B у больных с МАЛТ-лимфомой.

Материалы и методы: в период с 2011 г. по 2017 г. 11 больных с получили ХТ по схеме R-B (2 мужчин и 9 женщин), из них 10 (91%) больных – первичные и 1 большой с поздним рецидивом после хирургического лечения. Средний возраст 57 лет (35–76 лет). Наиболее частой локализацией были: желудок – у 4 (36%) и легкие – у 2 (18%), мочевого пузыря и слонная железа – по 1 больному. Еще у 2 (18%) больных выявлено несколько экстра nodальных очагов опухоли. Поражение костного мозга установлено у 1 (9%) пациентки, вовлечение регионарных лимфатических узлов – в 7 (64%) случаях. У 5 (46%) больных установлена III–IV стадия, у 3 (27%) – II стадия, и еще у 3 (27%) больных – I стадия опухоли. У 2 (18%) больных концентрация ЛДГ > 480 ЕД/л. У 3 больных определялась моноклональная секреция парапротеина: у 2 – IgMκ, у 1 – IgGλ. ПЭТ до начала терапии была проведена 5 пациентам: max SUV в опухоли составил от 3,4 до 14 (средний 7,2). Всем больным была прове-

дена ПХТ по схеме R-B: 4 курса ХТ получили 6 пациентов и 6 курсов ХТ – 5 больных (в зависимости от времени достижения ремиссии). Лучевая терапия, поддерживающая терапия больным не проводилась.

Результаты и обсуждение: У 10 из 11 больных были получены полные ремиссии, подтвержденные результатами гистологического исследования (у 10 больных) и ПЭТ (у 3 больных). У 1 пациентки после 6 курсов R-B была достигнута только стабилизация заболевания, в связи с чем большой была начата ХТ 2-й линии. Из особенностей у данной пациентки отмечалась ↑ ЛДГ, высокая метаболическая активность опухоли (max SUV14) и вовлечение отдаленных лимфатических узлов (III стадия). Таким образом, общий ответ составил 100%, полный ответ – 91%. В настоящее время ремиссии сохраняются у 9 больных из 10, средний срок наблюдения 22 мес (2–73 мес). Рецидив развился у 1 больного через 12 мес после окончания ХТ. У этого пациента до начала ХТ определялась распространенная (IV) стадия опухоли, по данным ПЭТ в опухоли max SUV 8. Переносимость лечения по схеме R-B была удовлетворительной, ни одного случая прекращения ХТ в связи с токсичностью не было.

Заключение: Таким образом, ХТ по схеме R-B является эффективной при МАЛТ-лимфоме при удовлетворительно переносимости лечения. Однако, по нашим данным, примерно в 15% случаев наблюдалась резистентность к схеме R-B или развивался ранний рецидив. У пациентов с резистентностью/рецидивом выявлялась >1ст. опухоли, высокая метаболическая активность по данным ПЭТ. В дальнейшем полученные результаты могут послужить основой для формирования прогностической шкалы для МАЛТ-лимфомы.

Смолянинова А.К., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ (ПЭТ/Т) С 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ (18F-ФДГ) ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЕ КОСТЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Лимфомы являются редкими первичными злокачественными опухолями костей. В лечении первичных лимфом костей (ПЛК) используется химиотерапия (ХТ) в сочетании с лучевой терапией, при этом их эффективность зависит от наличия факторов неблагоприятного прогноза, основным из которых является стадия заболевания. Точное первичное обследование для выявления всех очагов поражения является необходимым условием выбора правильной тактики лечения. Использование стандартных методов диагностики (рентгенография, компьютерная томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ), остеосцинтиграфия) не всегда позволяет оценить истинную распространенность опухоли. В тоже время, информации о применении такого современного метода метаболической визуализации, как ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, при ПЛК очень мало, что связано, прежде всего, с редкостью данной патологии. Также недостаточно изучены возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при оценке эффективности терапии у больных ПЛК.

Цель работы: Изучить роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в первичном обследовании и оценке эффективности терапии больных ПЛК.

Материалы и методы: В исследование включены 17 больных ПЛК (диффузная В-крупноклеточная лимфома), которым при первичном обследовании и через месяц после окончания терапии была проведена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ сопоставляли с данными структурных методов диагностики (КТ, МРТ) и биопсии патологических очагов.

Результаты и обсуждение: Интенсивный захват 18F-ФДГ (SUVmax от 8 до 40,1/средний SUVmax 24,7) по данным ПЭТ отмечался у всех 17 пациентов в очагах опухоли, выявленных по результатам

структурных методов диагностики и биопсии, что соответствовало 100% чувствительности метода. Также во всех 17 случаях по данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ определялась патологическая инфильтрация прилежащих мягких тканей с высокой метаболической активностью. Кроме известных опухолевых очагов, при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ обнаружено 20 дополнительных локализаций у 55% больных. После окончания терапии остаточная метаболическая активность в пораженных костях определялась у 60% больных (SUVmax от 2,3 до 9,5/средний SUVmax 4,05). Биопсия остаточного образования проведена у одного больного: данных за опухоль не получено. Только у 1 из 9 пациентов с остаточными метаболическими изменениями развился рецидив опухоли (средний срок наблюдения в данной группе 56 мес). У 7 пациентов с негативной ПЭТ после ХТ сохраняется ремиссия (средний срок наблюдения 71 мес).

Заключение: ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является высоко чувствительным методом для оценки первичного объема поражения у больных ПЛК, в 100% случаев в костных и мягкотканых очагах наблюдалось интенсивное накопление 18F-ФДГ. После окончания терапии негативная ПЭТ у больных ПЛК имела 100% прогностическую значимость. В тоже время, в нашей работе сохранение метаболической активности после лечения наблюдалось примерно в половине случаев и не было обусловлено опухолью у большинства из этих больных. Ложноположительные результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ возможно объясняются персистирующими воспалительными изменениями в пораженных костях (хронический остеомиелит после множества биопсий и т.д.), и остеолизом после химиолучевой терапии.

Смольянинова А.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е., Цейтлина М.А., Гемджан Э.Г., Татарникова С.А., Королева Д.А., Звонков Е.Е.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА КОСТЕЙ: 10-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОДНОЙ КЛИНИКЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Первичные лимфомы костей (ПЛК) относятся к редким экстранодальным лимфатическим опухолям, более чем в 90% случаев представляемыми диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ). Диагноз ПЛК устанавливается при поражении одной или нескольких костей и отсутствии внекостных очагов опухоли. Исследований, посвященных ПЛК, опубликовано сравнительно немного, среди них проспективные работы отсутствуют. По данным наиболее крупных исследований ПЛК, эффективность стандартной химиотерапии (ХТ) R-CHOP +/- лучевой терапии (ЛТ) при локальных (I–II) стадиях составляет более 90%. В тоже время, при наличии таких факторов неблагоприятного прогноза (ФНП), множественное поражение костей (МЕ стадия), повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ), В-симптомы, «bulky», ХТ по данной схеме оказывается эффективной лишь в 20–30% случаев. Руководствуясь успешным опытом применения высокодозной ХТ при других экстранодальных лимфомах, накопленным в нашей клинике, с 2007 г. мы инициировали начало проспективного исследования

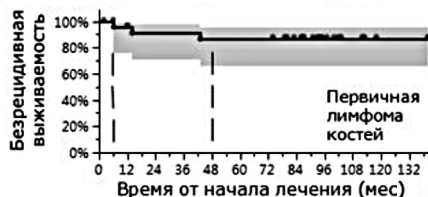
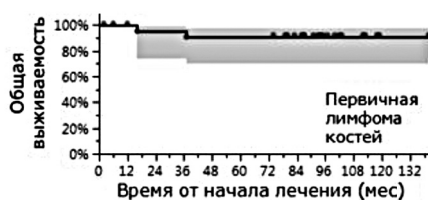
эффективности высокодозной ХТ у больных ПЛК с ФНП.

Цель работы: Оценить эффективность высокодозной ХТ по программе R-mNHL-BFM-90 у больных ПЛК с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы: В исследование были включены 25 больных ПЛК с ФНП, наблюдавшиеся в НМИЦГ с 2007 по 2017 гг. (10 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 16 до 69 лет (медиана возраста 41 год). Всем 25 пациентам был установлен диагноз диффузной В-ККЛ. У 23 больных был определен молекулярный подтип опухоли: из них 13 (57%) относились к non-GCB, 10 (44%) – к GCB варианту диффузной В-ККЛ. Наиболее частыми локализациями были кости черепа, позвоночник и бедренная кость. Локальная IЕ стадия (поражение 1 кости) была установлена в 7 (28%) случаях, IIЕ стадия (вовлечение регионарных лимфоузлов) – у 2 (8%) больных, ME стадия – у 16 (64%) пациентов. Повышенное содержание ЛДГ выявлено в 13 (60%) случаях, В-симптомы наблюдались у 16 (64%) и большие размеры опухоли – у 23 (92%) пациентов. Всем пациентам проведены 4 курса интенсивной ПХТ по программе R-mNHL-BFM-90. После окончания ПХТ 5 больным с локальными стадиями проведена консолидирующая ЛТ в суммарной дозе 36–42 Гр.

Результаты и обсуждение: У 24 пациентов после высокодозной ХТ по программе R-mNHL-BFM-90 были достигнуты ремиссии (1 больной продолжает ХТ). В дальнейшем у 3 пациентов развились рецидивы опухоли (через 40, 10 и 6 мес после окончания ХТ), из них 2 больных умерли. У всех 3 больных с рецидивами выявлялась ME стадия с выраженными В-симптомами, а молекулярный подтип опухоли соответствовал non-GCB варианту диффузной В-ККЛ. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составили 90 и 87% при медиане наблюдения 7 лет (рис. 1). После проведения интенсивной ХТ гематологическая токсичность 3–4-й степени наблюдалась у всех больных. Ни один больной не был исключен из исследования в связи с токсичностью программы ХТ. Вторых опухолей за время наблюдения не зафиксировано.

Заключение: Проведенное исследование показало, что применение высокодозной ХТ у пациентов с ПЛК, относящихся к группе плохого прогноза, позволяет достигнуть длительной ремиссии у 90% больных. Мы рекомендуем применение программы R-m-NHL-BFM-90 в качестве терапии выбора у больных ПЛК прогностически неблагоприятной группы.



Общая и безрецидивная выживаемости больных ПЛК (ХТ по программе R-m-NHL-BFM-90).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭСКАЛАЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ MALT-ЛИМФОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В 90% случаев MALT-лимфома характеризуется индолентным течением. Трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому (диффузной В-ККЛ) наблюдается в ≤ 10% случаев. В качестве химиотерапии (ХТ) 1-й линии применяется схема R-B, при этом длительные ремиссии достигаются у 90–92% больных. Однако, у 5–10% пациентов опухоль оказывается резистентной к низкоинтенсивному лечению. Установлено, что значимыми факторами, влияющими на эффективность стандартной ХТ у больных MALT-лимфомой, являются группа риска по шкале MALT-IPI (↑ЛДГ, стадия III–IV, возраст старше 70 лет), а также SUV > 5,2 по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Все известные для MALT-лимфомы факторы риска (кроме возраста) косвенно указывают на трансформацию в диффузную В-ККЛ. Поиски эффективной ХТ в данной категории больных в настоящее время продолжаются.

Цель работы: Оценить эффективность эскалированной ПХТ по схеме R-EPHON/R-BAC у больных MALT-лимфомой с факторами риска.

Материалы и методы: за 2016–17 гг. 4 больных MALT-лимфомой было включено в исследование, из них одна больная с ранним рецидивом после хирургического лечения и 3 первичных пациентки (средний возраст 40 лет). Локализация опухоли: мочевого пузыря (2), желудок+легкое (1) и множественное очаговое поражение костей (1). Поражение костного мозга выявлено у 1 пациентки, вовлечение лимфатических узлов – в 3 случаях. У 3 больных установлена IV стадия

и у 1 пациентки – II стадия опухоли. Размер опухоли более 6 см у всех больных. У 2 пациенток концентрация ЛДГ > 480 ЕД/л. У всех больных обращала внимания яркая клиническая картина: синдром компрессии спинного мозга, массивное кровотечение из опухоли, интенсивный болевой синдром. ПЭТ до начала терапии была проведена 3 больным: max SUV в опухоли составил 6,88, 12,48 и 11,73 соответственно. В соответствие со шкалой MALT-IPI 1 больная была из группы высокого риска и 3 пациентки – промежуточного риска. Всем пациенткам была проведена ПХТ по схеме R-EPHON/R-BAC, всего 4 курса. Через 1 месяц после окончания ПХТ всем больным была выполнена ПЭТ.

Результаты и обсуждение: У всех 4 больных установлены полные ремиссии, подтвержденные результатами гистологического исследования и ПЭТ со сроком наблюдения от 7 до 20 мес. Переносимость курсов ХТ была удовлетворительной: гематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась только после курсов R-BAC (тромбоцитопения 50%, лейкопения 63%, анемия 25%). Тяжелых инфекционных осложнений не было.

Заключение: Таким образом, для больных MALT-лимфомой необходима комплексная оценка всех прогностических факторов для выявления пациентов группы высокого риска, которым показана эскалация терапии уже в 1-й линии. Первый опыт применения схемы R-EPHON/R-BAC у больных MALT-лимфомой с факторами риска показал хорошие результаты при удовлетворительной переносимости.

Соболева О.А., Прасолов Н.В., Соркина О.М., Меликян А.Л., Данишян К.И.

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ ПРИ ГЛУБОКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: При резистентном течении иммунной тромбоцитопении предоперационная терапия, включая пульс-терапию метилпреднизолоном, не во всех случаях позволяет добиться значимого прироста количества тромбоцитов, необходимого для безопасного выполнения хирургического вмешательства. При количестве тромбоцитов ≤ 20 тыс./мкл сохраняется риск жизнеугрожающих кровотечений. При наличии показаний к выполнению脾эктомии и неэффективности подготовки глюкокортикоидами встает вопрос об обеспечении гемостаза интраоперационно. Как показывает опыт работы хирургического отделения НМИЦ гематологии, выполнить лапароскопическую脾эктомии у пациента с иммунной тромбоцитопенией можно при любом количестве тромбоцитов.

Цель работы: Оценить возможность обеспечения гемостаза при выполнении脾эктомии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и выраженным геморрагическим синдромом.

Материалы и методы: В хирургическом отделении НМИЦ гематологии с 2014 по 2016 гг. выполнено 69脾эктомий у пациентов с иммунной тромбоцитопенией (22 мужчин и 47 женщин), в возрасте от 18 до 86 лет, медиана 38 лет. Среднее количество тромбоцитов при поступлении составило 38 тыс./мкл (от 2 до 67 тыс./мкл). При количестве тромбоцитов более 20 тыс./мкл специальной подготовки к оперативному вмешательству не проводили. У 45 (65,2%) пациентов при поступлении отмечалась тромбоцитопения менее 20 тыс./мкл. У 27 пациентов с целью предоперационной подготовки проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, в остальных случаях проводилась терапия глюкокортикоидами per os. У 18 (26,9%) пациентов эффекта в виде повышения количества

тромбоцитов получено не было, и脾эктомия выполнена при количестве тромбоцитов менее 20 тыс./мкл. Среднее количество тромбоцитов на момент выполнения оперативного вмешательства составило 46 тыс./мкл (от 2 до 271 тыс./мкл). Оперативное вмешательство во всех случаях выполнено лапароскопическим доступом. Оценка эффективности гемостатической терапии осуществлялась с помощью тромбозластограммы (ТЭГ) на аппарате ТЭГ 5000 (нативная проба) исходно и после проведения терапии.

Результаты и обсуждение: Критическая тромбоцитопения не во всех случаях сопровождалась выраженным геморрагическим синдромом. Из 18 пациентов с глубокой тромбоцитопенией в 9 случаях отмечался развернутый геморрагический синдром (кожа, слизистые). При выраженном геморрагическом синдроме с целью обеспечения гемостаза в 8 случаях интраоперационно выполняли трансфузию концентрата тромбоцитов 1–2 терапевтические дозы с одновременным введением rFVIIa (коагил) Россия «Генериум» в дозе 40–60 мкг/кг. Кровопотеря более 500 мл отмечена в 3 (16,7%) случаях. Непосредственный эффект от脾эктомии в виде повышения количества тромбоцитов в группе пациентов с глубокой тромбоцитопенией и неэффективностью предоперационной терапии получен в 5 (27,8%) случаях.

Заключение: Критическая тромбоцитопения не является противопоказанием к脾эктомии. Выполнение лапароскопической脾эктомии у пациентов с иммунной тромбоцитопенией возможно при любом количестве тромбоцитов. При развернутом геморрагическом синдроме с целью обеспечения гемостаза выполняли интраоперационную трансфузию концентрата тромбоцитов с одновременным введением rFVIIa.

Соловкова Н.Р., Сараева Н.О., Капорская Т.С.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ Иркутская областная клиническая больница;

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России

Краткое вступление: Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ составляет 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гематологических опухолей человека. Одним из показателей эффективности лечения является общая выживаемость пациентов. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных (таргетных) препаратов и методов лечения (ауто-ТГС) позволило увеличить продолжительность жизни больных ММ.

Цель работы: Оценить 5- и 10-летнюю общую выживаемость больных множественной миеломой в Иркутской области

Материалы и методы: Областной регистр больных ММ содержит пофамильный список больных ММ с указанием адреса пациента, стадии ММ, проводимого лечения. В настоящее время в областном регистре больных ММ находится 340 человек. Анализу подвергнуто 380 амбулаторных карт больных ММ за период с 2002 по 2017 гг.

Результаты и обсуждение: В процессе анализа установлена 5-летняя выживаемость у 92 (24%), 10-летняя – у 15 (4,2%) больных. Не вы-

явлены пациенты со стажем заболевания более 10 лет. Группы с 5-летней и 10-летней выживаемостью составили пациенты преимущественно (80%) со II стадией заболевания, без почечной недостаточности (88%) и низким коморбидным статусом (78%) в дебюте заболевания. В лечении пациентов исследуемых групп использовались преимущественно (73%) велкейдсодержащие схемы химиотерапии, у 67% пациентов был получен первичный значимый ответ (полная ремиссия, очень хорошая частичная и частичная ремиссия). Пациенты с продолжительностью жизни менее 5 лет имели более продвинутую стадию заболевания – III стадия у 77%, почечную недостаточность (90%), высокий коморбидный статус (53%). Первичный значимый ответ был получен у 35%, первично-резистентная форма наблюдалась у 12%.

Заключение: По данным регистра Иркутской области по ММ при анализе общей выживаемости больных ММ складывается впечатление, что продолжительность жизни пациентов ассоциирована со стадией ММ, почечной недостаточностью, коморбидным фоном в дебюте заболевания и первичным ответом на проводимое лечение.

Соловьева А.А., Яцык Г.А., Пономарев Р.В., Мамонов В.Е., Хоменко В.А., Лукина Е.А.

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ ТИПА I

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва

Краткое вступление: Радиологическая картина поражения костно-суставной системы при болезни Гоше неспецифична и требует дифференциальной диагностики с другими патологическими процессами, в том числе с туберкулезом костей и суставов.

Цель работы: Показать необходимость комплексного подхода в определении характера поражения костно-суставной системы и выборе тактики лечения у пациентов с болезнью Гоше. Определить роль МРТ в

дифференциальной диагностике поражения костно-суставной системы у данной категории больных.

Материалы и методы: У пациента,脾эктомированного в детстве по поводу неясной спленомегалии, в возрасте 31 года дебютировал костно-суставной болевой синдром, сопровождавшийся субфебрилитетом и образованием инфильтратов мягких тканей. В связи с неэффективностью стандартной антибиотической терапии была выполнена некрэк-

томия с биопсией головки левой бедренной кости, результаты которой позволили установить диагноз туберкулезного сакроилеита. Была начата противотуберкулезная химиотерапия с положительным эффектом. На основании анамнестических, лабораторных и радиологических данных был заподозрен диагноз болезни Гоше, подтвержден энзимодиагностикой и молекулярно-генетическим анализом. МРТ костей таза и бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов выявила следующие изменения: картина диффузной специфической инфильтрации костного мозга бедренных костей, а также участки деструкции, обусловленные наличием инфекционно-воспалительного процесса. Признаки артрита левого тазобедренного сустава с отеком периартикулярных мягких тканей. Состояние после некрэктомии левого тазобедренного сустава. Полный вывих левого тазобедренного сустава, субтотальное разрушение вертлужной впадины слева.

Результаты и обсуждение: Таким образом, по данным МРТ у пациента с впервые установленным диагнозом болезни Гоше типа I была выявлена картина воспалительно-деструктивного поражения костей таза и артрита левого тазобедренного сустава. Консилиум в составе терапевтов-гематологов, рентгенологов, хирургов-ортопедов и фтизиоортопеда пришел к заключению, что воспалительно-деструктивный процесс имеет туберкулезную этиологию. Основанием для данного заключения послужили результаты детального анализа клинических, лабораторных

и радиологических показателей патологического процесса. Применена комбинированная тактика лечения костно-суставного туберкулеза: 4-компонентная противотуберкулезная химиотерапия в сочетании с секвестрнекрэктомией левого тазобедренного сустава и его тотальным эндопротезированием. Одновременно начата заместительная ферментная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой.

Заключение: Диагностика БГ, для которой типично поражение костно-суставной системы, могла бы послужить основанием для отказа от диагноза костно-суставного туберкулеза. Однако МРТ-картина деструктивно-воспалительного поражения костей таза и левого бедра была нехарактерной для болезни Гоше и позволила установить два диагноза – болезни Гоше и туберкулеза. Важно подчеркнуть, что тяжесть состояния больного определялась туберкулезным поражением костно-суставной системы, тогда как болезнь Гоше следует отнести к фоновому заболеванию, усугубляющему течение инфекционно-воспалительного процесса туберкулезной этиологии. Клиническими проявлениями болезни Гоше являлись умеренная гепатомегалия и инфильтрация костного мозга бедренных костей. В данный момент срок наблюдения за больным составляет 21 месяц. Состояние удовлетворительное, передвигается самостоятельно, опороспособность левой ноги полностью восстановлена. Продолжается противотуберкулезная и заместительная ферментная терапия.

Солодовник А.А., Мкртчян А.С., Мисюрин В.А., Вотякова О.М., Якимович О.Ю., Рябухина Ю.Е., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г., Володина О.М., Антипова А.С., Заводнова И.З., Семенова А.А., Аракелян Г.Р., Ширин А.Д., Колосейцев О.А., Османов Е.А., Мисюрин А.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
ООО «ГеноТехнология», Москва

Краткое вступление: Раково-тестикулярные антигены (РТА) – большое семейство опухоль-ассоциированных белков, которые экспрессируются мужскими половыми клетками и клетками опухолей человека различного гистогенетического происхождения. РТА могут служить основой для разработки иммунотерапии опухолевых заболеваний и клинических исследований на основе вакцин. Кроме того, РТА могут быть использованы в качестве маркеров для обнаружения рака на более ранних сроках. Последнее десятилетие ведется активное изучение РТА в онкологии, в том числе, при множественной миеломе (ММ), которая характеризуется выраженной клинической, цитогенетической и молекулярной гетерогенностью.

Цель работы: Изучить прогностическое значение экспрессии раково-тестикулярных генов PRAME, NY-ESO1, GAGE1, MAGE A3, MAGE A6, MAGE A12, SSX1, SLLP1, PASD1 у больных с ММ и их влияние на показатели общей выживаемости (ОВ).

Материалы и методы: Количественная ПЦР в режиме реального времени проводилась на кДНК, полученной из образцов костного мозга 77 больных с установленным диагнозом ММ (42 женщин и 35 мужчин), медиана возраста 53 года. Все пациенты находились под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2016 г. по 2017 г., Максимальный срок наблюдения составил 16,5 мес. Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета Statistica 10. Для построения кривых общей выживаемости использовали метод Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение: Лог-ранговый критерий позволил сопоставить экспрессию раково-тестикулярных генов (РТГ) и показатели общей выживаемости, а также скорость наступления рецидивов ММ. Оказалось, что при отсутствии экспрессии генов NY-ESO1 ($p = 0,014$), MAGE A12 ($p = 0,03$), SSX1 ($p = 0,016$) показатели ОВ у больных ММ улучшаются. Медиана ОВ у больных с экспрессией NY-ESO1 составила 15,8 мес, а при отсутствии экспрессии этого генетического маркера медиана ОВ не достигнута. Медиана ОВ у больных с экспрессией гена SSX1 составила 7,9 мес. Этот же показатель, при отсутствии экспрессии гена SSX1, составил 15,8 мес. Экспрессия раково-тестикулярных генов PRAME ($p = 0,93$), GAGE1 ($p = 0,68$), SLLP1 ($p = 0,21$), PASD1 ($p = 0,24$) не влияет на параметры ОВ у больных ММ. Рецидивы развиваются в более ранние сроки у пациентов с экспрессией генов NY-ESO1 ($p = 0,016$), MAGE A12 ($p = 0,02$), SSX1 ($p = 0,012$), PASD1 ($p = 0,0007$). Медиана общей выживаемости в группах больных ММ с экспрессией генов NY-ESO1, MAGE A12, SSX1, PASD1 составила 7,9; 16; 8,9; 2,9 мес соответственно. Медиана общей выживаемости у больных без экспрессии генов NY-ESO1 и PASD1 составила по 16 мес соответственно. При расчете ОВ у больных без экспрессии генов MAGE A12 и SSX1 медианы не достигнуты.

Заключение: Раково-тестикулярные гены имеют важное значение в прогнозе множественной миеломы. Активность генов NY-ESO1 ($p = 0,014$), MAGE A12 ($p = 0,03$), SSX1 ($p = 0,016$) имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных ММ.

Судницына Ю.С., Баллюзек М.Ф., Миндукшев И.В., Кривченко А.И.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ПРИМЕНЕНИЕ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАКСАНОВ

ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, г. Санкт-Петербург;
ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, 194017, г. Санкт-Петербург, Россия

Краткое вступление: Противоопухолевая химиотерапия (ПХ) часто сопровождается различными гематологическими нарушениями, в том числе анемиями. Основные схемы ПХ рака молочной железы (РМЖ) и рака легких (РЛ) включают в себя применение антрациклинов и таксанов. Зрелые эритроциты не имеют ядра, но содержат клеточные структуры, способные взаимодействовать с антибиотиками (окислительная деструкция мембран) и таксанами (белки цитоскелета), что приводит к нарушению функционального статуса клеток. Способность эритроцитов к деформации является ключевым параметром микроциркуляции. Патологические состояния приводят к изменению деформируемости эритроцитов, вызывая нарушения кровообращения,

от обструкции капилляров и ограничения кровоснабжения тканей, до повреждения органов и некроза.

Цель работы: Выявление изменений функционального статуса эритроцитов при ПХ с применением антрациклинов (схема АС, Anthracycline + Cyclophosphamide) и таксанов (схема ТС, Taxane+Cisplatin).

Материалы и методы: Исследовали эритроциты больных РМЖ ($n = 17$, средний возраст 57 лет) и РЛ ($n = 8$, средний возраст 63 года), с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, из них 12 больных получали ПХ по схеме АС, 13 больных – по схеме ТС. Осмотическую резистентность эритроцитов оценивали новым методом с использова-

нием техники лазерной дифракции (ЛАСКА-ТМ, «БиоМедСистем», Санкт-Петербург) и количественно характеризовали величиной Осм50 – значение осмолярности среды, при котором происходит лизис 50% клеток. Гетерогенность популяции эритроцитов, индекс созревания ретикулоцитов рассчитывали на основании данных гематологического анализатора (Medonic-M20, Boule Medical A.B., Швеция) и проточного цитометра (Navios, Beckman Coulter, США).

Результаты и обсуждение: Показатели гемограммы до лечения находились в пределах нормальных значений. На 7–14-е сут у 72% больных отмечено развитие умеренной транзиторной апластической анемии (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). При курсовой ХТ выявлено изменение циркулирующего состава эритроцитов: снижение индекса созревания ретикулоцитов (до ПХ $2,7 \pm 0,38$, после $1,59 \pm 0,22$), повышение объема (МСV) и гетерогенности (RDW) клеток, что характерно для неэффективного эритропоэза. Показано, что ПХ вызывает нарушения деформируемости эритроцитов при обеих схемах

терапий, АС и ТС. До начала лечения у больных выявлено усиление ригидности эритроцитов в сравнении со здоровыми донорами (Осм50: $120,4 \pm 1,6$; $p < 0,045$). После однократного введения препаратов терапии таксанами приводила к усилению ригидности, а после 3 курсов и антрациклины, и таксаны, вызывали значимое усиление осмотической ригидности эритроцитов (Осм50: схема АС $113,7 \pm 6,2$; $p < 0,01$; схема ТС $110,6 \pm 6,9$; $p < 0,05$, по отношению к уровню до ПХ).

Заключение: Новый метод оценки осмотической резистентности на основе технологии лазерной дифракции позволил выявить серьезные нарушения деформируемости эритроцитов при противоопухолевой терапии антрациклинами и таксанами. Курсовое применение ПХ вызывает увеличение ригидности мембран эритроцитов, что может приводить к нарушению микроциркуляции. Описанные патологические изменения эритроцитов оперативно выявляются с помощью теста на осмотическую резистентность методом лазерной дифракции (время выполнения теста менее 5 мин, объем крови для теста около 5 мкл).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-04-00632.

Судницына Ю.С., Гамбарян С.П., Гончаров Н.В., Миндукшев И.В., Кривченко А.И.

ЭРИТРОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА СПОСОБНЫ ИМПОРТИРОВАТЬ АММОНИЙ ПРИ ПОВЫШЕНИИ ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЕ

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, г. Санкт-Петербург

Краткое вступление: Гипераммониемия, как состояние «азотистого дисбаланса», характеризуется различными нарушениями метаболизма, в том числе тяжелой неврологической патологией (Dadsetan et al, 2013), и высокой летальностью. В норме аммиак (NH_3) – один из основных продуктов азотистого обмена, транспортируется из мышц и других периферических тканей в печень, где в гепатоцитах проходит орнитинный цикл с образованием мочевины и, в конечном итоге, выводится из организма почками в виде мочи. У взрослого здорового человека концентрация $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ в крови не превышает 60 мкМ (Diaz et al, 1995). При врожденных нарушениях обмена веществ и тяжелых заболеваниях детоксифицирующих органов уровень $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ может достигать 200 мкМ и выше. Основные детоксифицирующие органы, печень и почки, экспрессируют Rh-гликопротеины RhCG и RhBG, аммонийные транспортеры, участвующие в метаболизме аммония. Изоформа аммонийного транспортера RhAG экспрессируется также в эритроцитах (RBC) человека (Weiner et al, 2011, 2013). Важно отметить, что RBC, помещенные в изотоническую аммонийную среду, в отличие от других клеток крови, увеличивают объем до критических значений и лизируют. Ранее (Sudnitsyna et al, 2016) мы предположили, что RBC могут быть вовлечены в аммонийный метаболизм организма. В связи с этим, в данной работе мы проверили способность эритроцитов импортировать аммиак/аммоний из внеклеточной среды.

Цель работы: Исследование способности эритроцитов (НСТ 10%) импортировать аммоний в условиях патофизиологической концентрации NH_4Cl (мкМ): 200, 800, в том числе в условиях ингибирования анионного транспортера (AE1).

Материалы и методы: Способность эритроцитов захватывать $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ определяли по убыли аммония в предварительно отобран-

ном супернатанте RBC энзиматическим методом определения аммония в биологических образцах (Ammonia Assay Kit AA0100, Sigma-Aldrich, Германия), адаптированным для 96-луночного планшета. Показания оптической плотности (ОП) регистрировали микропланшетным фотометром Thermo Scientific Multiskan FC с бортовым инкубатором, светофильтр 340нм. Убыль аммония описывали параметром ΔA_{340} , полученным вычитанием из ОП до ферментативной реакции стабилизировавшийся показатель ОП после окончания реакции. Калибровочная кривая строилась по $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и NH_4Cl , показания совпадали. Функцию AE1 ингибировали DIDS (D3514, Sigma-Aldrich, Германия).

Результаты и обсуждение: Через 1 мин после внесения 800 мкМ NH_4Cl в суспензию RBCs, концентрация $[\text{NH}_4^+]$ в супернатанте уменьшалась на $59 \pm 7\%$ ($n = 4$), при добавке 200 мкМ – на $47 \pm 5\%$ ($n = 4$) и выходила на плато. Эксперименты для концентрации 800 мкМ NH_4Cl были воспроизведены при ингибировании AE1, функционально сопряженного с RhAG (Sudnitsyna et al, 2016). Суспензию RBC преинкубировали с DIDS, 100 мкМ 30 мин. DIDS ингибировал поглощение $[\text{NH}_4^+]$ эритроцитами на $29 \pm 2\%$ ($n = 4$), что согласуется с полученными нами ранее данными (Sudnitsyna et al, 2016). Результаты исследования воздействия низких концентраций $[\text{NH}_4^+]$, 50/100 мкМ, выявили незначительный захват $[\text{NH}_4^+]$ в RBCs, сходный по динамике с 200/800 мкМ.

Заключение: Эритроциты человека способны импортировать аммоний/аммиак при участии RhAG и AE1. RBC захватывают аммоний/аммиак, предположительно предотвращая токсические эффекты при физических нагрузках и патологиях при концентрации аммония в крови более 60 мкМ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №16-04-00632.

Султанова Г.Г., Багирова А.А., Рагимов Н.Р., Николаевич Л.Н.

ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ IN VITRO НА СТОЙКОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ И ПРОЛИФЕРАЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК

Институт ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана; Азербайджанский медицинский университет, Баку; Институт физиологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск

Краткое вступление: Расширение поиска фармакологических средств привело к изучению действия полиеновых антибиотиков и их производных на эритроциты и клоногенные клеточные культуры, поскольку ранее были известны результаты действия некоторых представителей этой группы соединений на злокачественных клетках. Полиеновые антибиотики представляют собой макролактонные соединения, проявляющие антигрибковую активность, что и дает возможность их широко использовать в медицинской практике против микозов в качестве основных лекарственных средств. Однако детальное изучение этих антибиотиков выявило то, что наряду с противогрибковой активностью, некоторые из них проявляют гемолитические, антивирусные и антиканцерогенные эффекты.

Цель исследований – одновременное изучение цитотоксического действия *in vitro* полиеновых антибиотиков на клетки крови и выживаемость опухолевых клеток.

Материалы и методы: Маточные растворы вышеуказанных антибиотиков растворяли в 0,1% растворе диметилсульфоксида (ДМСО). Гемолиз проводили в ультразвуковом поле. Клеточные линии HeLa и С6 культивировали на ростовой среде ДМЕМ (Sigma, США). Определение цитотоксичности проводили при помощи МТТ-теста. Статистическую обработку цифрового материала проводили методами непараметрической статистики в программе Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение: Проведенные исследования показали, что среди испытанных на цитотоксичность полиеновых антибиотиков

(леворин и его производные, амфотерицин В) ингибирующим противоопухолевым действием (около 70%) характеризуется исходный леворин А2 в дозе 40 мкг при воздействии на опухолевые клетки шейки матки линии HeLa и метилированный леворин А2 в дозах 20 и 40 мкг для опухолевых клеток линии С6 и HeLa. Что касается амфотерицина В, то в дозе 40 мкг/мл он в определенной степени (около 35%) снижает выживаемость опухолевых клеток линии HeLa по сравнению с дозой 20 мкг. Усиление радиопротекторных свойств диметилсульфоксида в комплексе с полиеновыми антибиотиками обусловлено наличием в молекулах этих соединений сопряженной системы двойных связей, приводящими к поглощению большей части энергии ионизирующего излучения. Из полученных экспериментальных данных видно, что степень торможения роста различных опухолевых клеток зависит от молекулярной структуры антибиотика, от строения и состава мембран, используемых штаммов опухолевых клеток. Эффект торможения роста штаммов опухолей можно связать с повышением проницаемости мембран опухолевых клеток для ионов. Показано, что производные

амфотерицина В – метамфоцин, этамфоцин, карбоамфоцин и производные леворина – леворидон, изолеворидон, карболеворин в суспензии эритроцитов обладают гемолитической активностью в изотонической среде в концентрациях 10^{-5} – 10^{-4} М. Обработка эритроцитов чистым раствором диметилсульфоксида в концентрации 1–10%, а также пропамфоцином и бутамфоцином, не приводит к гемолизу. Изменения механической прочности эритроцитов могут быть связаны с нарушением микровязкости белково-липидной системы. По-видимому, антибиотики, внедряясь в липопротеидную область мембраны, способны взаимодействовать с гидрофобными участками мембран эритроцитов или могут сами формировать в них структурные каналы, изменяя при этом ионную проницаемость мембран.

Заключение: Исследования противоопухолевых свойств полиеновых антибиотиков показало, что биологическая активность антибиотиков находится в резкой зависимости от химической структуры молекул этих соединений. Это создает возможность получения новых лекарственных препаратов с улучшенными физико-химическими свойствами.

Суслин С.А., Шешунова Р.А., Давыдкин И.Л.

БОЛЕЗНИ КРОВИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Самарский государственный медицинский университет

Краткое вступление: Распространенность болезней крови среди взрослого населения повышается. Значительное место среди патологии крови занимают анемии, лимфомы и лейкозы, проблемы свертываемости крови. Изучение заболеваемости и смертности от патологии крови среди населения старше 18 лет необходимо для совершенствования медицинской помощи.

Цель работы: Изучение заболеваемости и смертности взрослого населения Самарской области от болезней крови

Материалы и методы: Исследование базировалось на данных отчетности Самарского медицинского информационно-аналитического центра, областного комитета государственной статистики за период с 2006 по 2015 гг. Применялись статистический и аналитический методы.

Результаты и обсуждение: Распространенность гематологических болезней среди взрослого населения Самарской области в 2006–2015 гг. выросла с 1203,2 на 100 тыс. жителей до 1329 на 100 тыс. жителей, или на 10,5%. Значительный вклад в рост распространенности патологии крови внес подкласс злокачественных новообразований крови (увеличение на 40,5%) относительно болезней крови (увеличение на 7,5%). Доля болезней крови уменьшилась с 91,2 до 88,7%, удельный вес злокачественных новообразований крови вырос с 8,8 до 11,3%. Видно достоверно значимое сокращение удельного веса анемий с 85,3 до 80,4%. Вырос удельный вес нарушений свертываемости крови с 0,5 в 2006 г. до 3,5% в 2015 г. Первичная заболеваемость гематологической патологией снизилась с 260,6 на 100 тыс. населения до 205,8, или на 21%. Заболеваемость злокачественными новообразованиями крови выросла на 48,8% при одновременном сокращении первичной заболеваемости болезнями крови на 26,9%. Доля болезней крови снизилась с 93,3 до 85,5% соответственно, удельный вес злокачественных новообразований крови вырос

с 6,7 до 14,5%. Структура первичной заболеваемости гематологической патологией по группам заболеваний также меняется за 2006–2015 гг. в сторону достоверного сокращения удельного веса анемий с 83,8 до 75%. Ежегодно в Самарской области вследствие гематологических болезней в 2006–2015 гг. умирало 322–421 человека (18 и старше лет). Смертность взрослых жителей из-за гематологических заболеваний увеличилась с 12,3 на 100 тыс. в 2006 г. до 15,9 в 2015 г., т.е. на 29,3%. Смертность в III классе МКБ-10 (болезни крови) в 2006–2015 гг. сократилась с 1,3 на 100 тыс. населения до 1,2, или на 7,7%. Смертность в подклассе злокачественных новообразований крови (рубрики C81-C96 II класса МКБ-10), напротив, значительно выросла с 11,0 на 100 тыс. в 2006 г. до 14,7 на 100 тыс. в 2015 г., т.е. на 33,6%. В структуре смертности от гематологических заболеваний в 2006 г. на злокачественные новообразования крови приходилось 89,8% причин, на болезни крови – 10,2%. За 10 лет наметилась тенденция к увеличению удельного веса злокачественных новообразований крови до 92,4% и к снижению доли болезней крови до 7,6%. Отмечается не только рост смертности, но и трансформация ее структуры: снижение удельного веса болезней крови с 10,2 до 7,6%, лейкозов – с 49,4 до 41,5% и повышение доли злокачественных лимфом с 4,4 до 50,9%.

Заключение: Распространенность гематологических болезней среди взрослого населения Самарской области повышается за счет злокачественных новообразований крови, патологии свертываемости крови. Первичная заболеваемость снижается из-за анемий, тогда как от нарушений свертываемости крови и злокачественных новообразований крови растет. Наблюдается рост смертности от гематологических болезней за счет злокачественных новообразований крови при незначительном снижении уровня смертности от болезней крови.

Таирова С.А., Березина О.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ИНДОЛЕНТНЫХ ЛИМФОМАХ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА Г. НОВОСИБИРСКА

ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2, Новосибирск;
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Краткое вступление: В настоящее время цитогенетические аберрации при индолентных лимфомах (ИЛ), как и при всех лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ), являются важными диагностическими критериями для выбора специфической терапии и оценки прогноза.

Цель работы: Оценить эффективность цитогенетической диагностики при ИЛ в соответствии с критериями ВОЗ на территории г. Новосибирска и Новосибирской области.

Материалы и методы: За период с 2014 по 2017 гг. в цитогенетической лаборатории на базе Городской клинической больницы №2 выполнены исследования 98 больных ИЛ (62 мужчины и 34 женщины), средний возраст больных 54,5 (от 29 до 80) года. 78 (79,6%) больным проведены стандартные цитогенетические исследования (СЦИ) с использованием В-клеточных митогенов. У 59 (60,2%) больных СЦИ были дополнены флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH). 20 (20,4%) больным было выполнено только FISH-исследование. Самую многочисленную группу составляют больные ЛПЗ с фенотипом

В-ХЛЛ (ХЛЛ) – 80 (81,6%). Также обследованы 8 (10%) больных лимфомой из клеток маргинальной зоны, 6 (7,5%) лимфомой клеток зоны мантии (ЛКМЗ), 4 (3,4%) больных фолликулярной лимфомой (ФЛ). Использовали следующие ДНК-пробы: Deletion Probe – P53, ATM, MYB, 13q14.3 (Cytocell), Chromosome 12 Alpha Satellite Probe (Cytocell), LSI Break Apart Rearrangement Probe – BCL-2, BCL-6, C-MYC, MALT1, IGH, CCND1 (Abbott), LSI Dual Fusion Translocation Probe – IGH/BCL-2, IGH/CCND1 (Abbott).

Результаты и обсуждение: Среди всех обследованных пациентов с ИЛ хромосомные аберрации (ХА) выявлены у 53 (в 54,1% случаев). При СЦИ ХА обнаружены у 32 больных ХЛЛ (в 51,6% случаев). С одинаковой частотой выявлены трисомия 12 и del(11)(q22-23) (у 12 больных – в 19,4% случаев). Трисомия 12 как единственная аберрация – у 5(8,1%) больных, у 7 (11,3%) – в сочетании с другими ХА. Del(11)(q22-23) обнаружена как единственная аберрация у 3 (4,8%), в сочетании с другими ХА – у 9 (14,5%) больных. Перестройки 17p выявлены у

9 (14,5%) больных, из них у 7 (11,3%) в составе комплексного кариотипа. Del(6)(q21) обнаружена у 6 (9,7%) больных. Del(13)(q14) выявлена у 4 (6,5%) больных, как единственная aberrация не встречалась. При FISH-исследовании у 5 больных были обнаружены делеции, не выявленные при СЦИ – локусов генов ATM (11q22.3), P53 (17p13.1), DLEU1 (13q14.3). У 12 (64,7%) из 18 больных ХЛЛ, которым проводили только молекулярно-цитогенетическое исследование, выявлены ХА. С наибольшей частотой обнаружена делеция локуса гена DLEU1 (13q14.3) – у 7 (41,2%). С одинаковой частотой выявлены делеции локусов генов P53 (17p13.1) и ATM (11q22.3) у 3 (17,7%). С помощью комбинации СЦИ и FISH хромосомные aberrации описаны у 44 (55%) больных В-ХЛЛ. ХА обнаружены у 4 (50%) больных лимфомой клеток маргинальной зоны:

трисомия 12, del(11)(q23), аномалии локусов генов MALT1(18q21), BCL-6(3q27) и C-MYC(8q24). Только при FISH-исследовании выявлены ХА у 2 (33,3%) больных ЛКМЗ (два дополнительных сигнала от локуса гена CCND1(11q13), t(11;14)(q13;q32)) и у 3(75%) больных ФЛ – аномалии локуса гена BCL-2 (18q21)).

Заключение: Частота выявления наиболее значимых aberrаций при ИЛ в лаборатории соответствует среднестатистическим показателям при комбинации СЦИ и FISH-метода. Использование FISH-исследования позволило существенно повысить выявление ряда перестроек. У 10 пациентов с ИЛ, которым проводилось цитогенетическое исследование, при молекулярно-цитогенетическом исследовании удалось обнаружить аномалии, не выявленные при СЦИ.

Татарникова С.А., А.К. Смольянинова, УЛ. Джулакян, Н.Г. Габеева, Е.Е. Звонков

ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ R-ЕРОСН/R-НМА С АУТО-ТГСК У БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ СЕЛЕЗЕНКИ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, г. Москва.

Краткое вступление: Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС) является редким В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием. Для ЛКМЗС характерно индолентное течение, медиана общей выживаемости составляет более 10 лет. Только у трети больных наблюдается клинически значимая цитопения, В-симптомы, тяжесть в левом подреберье, абдоминальный дискомфорт. При ЛКМЗС в первой линии применяется спленэктомия, при этом примерно у 30 % больных отмечается прогрессия в первые 2 года после операции, что проявляется в виде появления лимфаденопатии, лейкоцитоза с лимфоцитозом. У больных с прогрессией после спленэктомии обычно применяют химиотерапию (ХТ) антрациклин/флударабин содержащими курсами, при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет только 35% (G. Pata, 2017). Следовательно, рационален поиск новых путей увеличения эффективности терапии в данной группе пациентов, в частности, применение высокодозной ХТ, включение такого высокоэффективного при индолентных лимфомах препарата, как бендамустин. Мы впервые применили тактику ротирующего введения антрациклин-содержащих курсов (R-ЕРОСН) и высоких доз метотрексата/цитарабина (R-НМА) с последующей высокодозной консолидацией по схеме ВеЕАМ (с бендамустином) у молодого соматически сохранного больного ЛКМЗС с прогрессией после спленэктомии.

Цель работы: представить первый опыт применения химиотерапии по схеме R-ЕРОСН/R-НМА с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) у больного с прогрессией ЛКМЗС после спленэктомии.

Материалы и методы: Больной Т., 49 лет, в апреле 2015 г. была выявлена спленомегалия (25 × 14 × 11 см) и лейкоцитоз до 35 × 10⁹/л с

лимфоцитозом 76%. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – гиперфиксация радиофармпрепарата в селезенки и печени, лимфоузлах брюшной полости (SUV max 5,9). В мае 2015 г. была выполнена спленэктомия с биопсией печени. При исследовании селезенки и печени определялось инфильтрация клетками CD20+, BCL-2+, CD19+, Cyclin D1-, CD5-, CD10-, CD200-. В крови и костном мозге была обнаружена клональность по реарранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина, иммунофенотип моноклональной популяции также соответствовал ЛКМЗС. При цитогенетическом исследовании выявлены трисомия 12, del(12p) и del(6q). После операции охранялся лейкоцитоз до 18 × 10⁹/л, лимфоцитоз 45%, проводилось динамическое наблюдение. Через 12 мес после спленэктомии у больного появились признаки прогрессии: увеличение лимфатических узлов брюшной полости с гиперметаболизмом по ПЭТ, нарастание лейкоцитоза до 35,8 × 10⁹/л и лимфоцитоза до 73%. Больному были проведены 4 курса ХТ по схеме R-ЕРОСН/R-НМА и высокодозная консолидация (ВеЕАМ с поддержкой ауто-ТГСК). Переносимость была удовлетворительной: анемия, тромбоцитопения 3–4-й степени наблюдалась только после курсов R-НМА и ВеЕАМ.

Результаты и обсуждение: Уже после 1-го курса получен эффект в виде уменьшения размеров лимфатических узлов и нормализация томограммы. После 4 курсов была достигнута полная молекулярная, ПЭТ негативная ремиссия. Срок наблюдения после ХТ составляет 8 мес, сохраняется ремиссия заболевания.

Заключение: Первый опыт применения химиотерапии по схеме R-ЕРОСН/R-НМА оказался успешным. Данная схема может быть рекомендована к использованию у молодых соматически сохранных больных ЛКМЗС.

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Жернакова Е.В., Овчинникова М.А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВЫСОКООЧИЩЕННЫМ РЕОВАЗОПРОТЕКТОРОМ ДИОСМИНОМ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИМИ СТАНДАРТАМИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Самарский государственный медицинский университет

Краткое вступление: У женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, хроническими гинекологическими и соматическими заболеваниями ранние сроки беременности осложняются эмбрио(фето)плацентарной недостаточностью, являющейся следствием эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и гиперактивации тромбоцитов, формирующихся на фоне патологических волн инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки. В связи с этим, единственным путем для достижения благоприятного исхода беременности является применение с превентивной целью безопасных реовазопротекторов, отвечающих требованиям перинатальной фармакологии.

Цель работы: оценить результативность профилактического применения высокоочищенного реовазопротектора диосмина у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности стандартами эффективности доказательной медицины.

Материалы и методы: При постановке на учет по беременности женщины высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности (ПН) были разделены на две группы сравнения: I группа – 114 беременных, которые с превентивной целью получали диосмин (Флебо-

диа 600, Laboratoires Innothera Франция) по 600 мг 1 раз в сутки в сроки с 13 по 17 нед, с 22 по 26 нед и с 32 по 36 нед беременности; II группа – 110 беременных, получавшие в течение гестации только витаминно-минеральный комплекс. До начала превентивного лечения в 6–12 нед, а также в 26–28 нед и в 36–38 нед проводилось исследование индекса цитотоксичности антиэндотелиальных антител (ИЦ АЭАТ), уровней фибронектина (ФН), D-димера, количества тромбоцитов (Тр) и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов (МААТ). Степень тяжести ПН оценивали по комплексной балльной шкале. Для объективизации эффективности профилактических мероприятий использованы методологические стандарты доказательной медицины. Критическое значение уровня значимости 0,05.

Результаты и обсуждение: Анализ исходных данных обследования в I и II группах показал отсутствие статистически значимых различий по всем показателям, что свидетельствует о сопоставимости групп высокого риска. ПН диагностирована в I группе у 19 (16,6%) из 114 наблюдений, во II группе – в 85 (77,3%) из 110. При этом частота ПН I степени преобладала в I группе – 13 (68,4%) из 19, во II группе преоб-

ладали тяжелые формы – 70 (82,4%) из 85. Результаты лабораторного обследования в III триместре гестации: ИЦ АЭАТ – $20,2 \pm 3,1$ и $57,4 \pm 6,7\%$; ФН – 311 ± 14 и 425 ± 19 мкг/мл; D-димер – 785 ± 39 и 1859 ± 117 мкг/л; количество Тр. – 259 ± 22 и $192 \pm 11 \times 10^9/л$; МААТ – $44,1 \pm 2,9$ и $61,9 \pm 3,7\%$ – соответственно I и II группам. Получены статистически значимые различия по всем показателям, характеризующих состояние эндотелиальной системы, тромбоцитарного звена и коагуляционного гемостаза, что объясняет клинически значимое нарушение гемоциркуляции в фетоплацентарной системе у беременных II группы. Стандарты

эффективности доказательной медицины профилактического применения диосмина составили: СОР 4,5 (95% ДИ 3,2–5,9); САР 59 (95% ДИ 47–72); ЧБНЛ 1,7 (95% ДИ 1,1–2,4); ОШ 17,5 (95% ДИ 13,9–22,1).

Заключение: Применение высокоочищенного реовазопротектора диосмина для профилактики тяжелых форм ПН, основным механизмом развития которых является эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция, высокоэффективно, что подтверждено клинико-лабораторными данными и методологическими стандартами доказательной медицины.

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мартынова Н.В.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТАНДАРТНОЙ КООГУЛОГРАММЫ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Самарский государственный медицинский университет

Краткое вступление: Точность диагностики степени тяжести преэклампсии (ПЭ) определяет акушерскую тактику, включающую выбор срока и метода родоразрешения, планирование мероприятий интенсивной терапии как матери, так и новорожденного. Однако, высокоинформативных клинически значимых лабораторно-инструментальных критериев, позволяющих с высокой точностью диагностировать степень тяжести ПЭ, недостаточно, чтобы охватить все разнообразие такого мультифакторного состояния, как ПЭ. Доказано, что ведущую роль в развитии ПЭ играют эндотелиально-гемостазиологические нарушения. При этом остается открытым вопрос о клинической значимости стандартной коагулограммы в оценке состояния беременных с ПЭ. Трудности в интерпретации результатов обследования также связаны с перманентным нарастанием прокоагулянтного потенциала в динамике неосложненной гестации, связанного с филогенезом вынашивания беременности.

Цель работы: С применением тестов дескриптивной статистики и клинической эпидемиологии оценить диагностическую значимость стандартной коагулограммы в оценке степени тяжести ПЭ.

Материалы и методы: Обследованы 116 беременных с ПЭ: I группу составили 48 женщин с тяжелой ПЭ; II группу – 68 женщин с ПЭ умеренной степени. Контрольную III группу составили 40 здоровых беременных. Степень тяжести ПЭ оценивали согласно рекомендациям ВОЗ (2011). Коагулографическое исследование на автоматическом анализаторе гемостаза CoaLab 1000 (LAViТес, Германия) включало определение фибриногена, АЧТВ, количества тромбоцитов (Тр), ПТИ, МНО, тромбинового времени (ТВ). В работе использованы методы дескриптивной статистики и доказательной медицины. Вычислялась средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ). Диагностическая значимость рассчитывалась тестами клинической

эпидемиологии: чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), предсказательной вероятностью положительного результата (+PV), предсказательной вероятностью отрицательного результата (-PV), диагностической точностью метода (P).

Результаты и обсуждение: В III триместре гестации у женщин I, II, III клинических групп получены следующие данные: фибриноген – $3,92 \pm 0,45$, $4,05 \pm 0,33$, $4,67 \pm 0,12$ г/л ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$); АЧТВ – $24,9 \pm 0,9$, $25,8 \pm 0,7$, $29,1 \pm 0,6$ с ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$); Тр. – 185 ± 32 , 192 ± 27 , $254 \pm 19 \times 10^9/л$ ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$); ПТИ – $109 \pm 3,6$, $106 \pm 3,2$, $98 \pm 1,7\%$ ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$); МНО $0,89 \pm 0,05$, $0,92 \pm 0,04$, $1,1 \pm 0,02$ ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$); ТВ – $12 \pm 3,1$, $14 \pm 2,8$, $19 \pm 1,5$ с ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Полученные статистически значимые различия между беременными с ПЭ умеренной и тяжелой степенью тяжести и контрольной группы подтверждают роль нарушений гемостаза в реализации ПЭ. При этом отсутствие значимых различий между показателями в I и II группах доказывает низкое клиническое значение стандартной коагулограммы в оценке степени тяжести ПЭ, что подтверждено расчетом тестов клинической эпидемиологии. Если для диагностики ПЭ тесты соответствуют высокой информативности стандартной коагулограммы: Se 84%, Sp 77%, +PV 81%, -PV 76%, P 80%, то ее диагностическая значимость в оценке степени тяжести ПЭ – низкой: Se 42%, Sp 46%, +PV 41%, -PV 35%, P 44%.

Заключение: Стандартная коагулограмма может применяться для диагностики ПЭ, однако для оценки степени ее тяжести данный метод необходимо дополнять другими параметрами гемостаза. Исследование актуализирует поиск новых высокоинформативных методов диагностики состояния системы гемостаза при осложненном течении беременности.

Тихомиров Д.С., Демин М.В., Бидерман Б.В., Глинщикова О.С., Туполева Т.А., Сударикив А.Б., Гапонова Т.В., Савченко В.Г.

ПРОВЕДЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО БЭКТРЕККИНГА ПРИ РАССЛЕДОВАНИИ СЛУЧАЕВ ВЕРОЯТНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И/ИЛИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва;
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Краткое вступление: Несмотря на достижения в лечении заболеваний системы крови, экзогенные и эндогенные вирусы остаются причиной тяжелых инфекционных осложнений. Вирусы гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) могут передаваться с донорской кровью и её компонентами. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) часто возникает на фоне трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, при этом традиционно считается, что ее развитие связано с реактивацией эндогенного вируса. Однако, в ряде случаев вирус может быть привнесен извне: например с трансплантатом, с компонентами крови или другим путем.

Цель работы: Поиск источника инфекции и различий вирусных штаммов у реципиентов донорской крови и костного мозга.

Материалы и методы: Проведено 5 исследований случаев вероятного инфицирования ВГВ или ВГС у реципиентов с использованием лабораторной и трансфузиологической информации систем (ЛИС и ТИС). У 13 реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток (5 с острым лимфобластным лейкозом, 3 с острым миелоидным лейкозом, 3 с хроническим миелоидным лейкозом, 1 с апластической анемией и 1 с лимфомой из клеток мантийной зоны) с ЦМВИ до и после трансплантации проведено секвенирование вирусной ДНК по Сенгеру (мишень – ген UL139), сравнение нуклеотидных последовательностей с помощью программного обеспечения BLAST, а так же генотипирование вируса

для определения типа инфекции: реактивация эндогенного вируса либо реинфекция другим штаммом. Соотношение мужчин и женщин 6/7, медиана возраста 27 (22–49) лет.

Результаты и обсуждение: Создан и апробирован двухэтапный порядок проведения эпидемиологического расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования ВГВ или ВГС с использованием ЛИС и ТИС. В ходе проведения 5 исследований: в 3 случаях трансфузионный путь инфицирования был исключен, а в 2 случаях эпидемиологическое расследование завершить не удалось, поскольку доноры компонентов крови не явились на контрольное обследование. Исследование материала реципиентов гемопоэтических клеток позволило полноценно провести расследование по определению типа ЦМВИ и выявлению ее источника лишь у 7 из 13 пациентов (4 с ОМЛ и 3 с ОЛЛ). Было показано, что у 3 из 7 пациентов имеется реактивация собственного ЦМВ, у 2 из 7 отмечена смена генотипа вируса, что с высокой степенью вероятности указывает на реинфекцию, и у 2 пациентов получены однозначные данные за реинфекцию. При этом реактивация эндогенного вируса наблюдалась у больных ОМЛ, а реинфекция у больных ОЛЛ. Медиана возникновения реактивации составила 27 дней, а реинфекции – 111 дней. Данные генотипирования указывают, что до трансплантации у 3 пациентов последовательность гена UL139

была наиболее близка к генотипу 2, у 2 – к генотипу 5 и у 1 – генотипу 1. После трансплантации у большинства больных был выявлен генотип 2 (у 6 из 7 пациентов).

Заключение: ЛИС и ТИС являются удобными инструментами для проведения эпидемиологических расследований вероятного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС у реципиентов донорской крови и ее компонентов. Развитие ЦМВИ после трансплантации гемопоэтических

клеток в равной степени может быть следствием реактивации собственного эндогенного вируса и реинфекции новым вирусным штаммом. У больных ОМЛ выявлена только реактивация ЦМВ, а у больных ОЛЛ – только реинфекция, причем первая наступает раньше (27 дней против 111 дней). До трансплантации наблюдалось большее разнообразие генотипов ЦМВ (генотипы 2, 5 и 1), а после доминирующим генотипом оказался генотип 2.

Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Никулина Е.Е., Меликян А.Л., Судариков А.Б.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ДЕТЕКЦИИ МУТАЦИЙ 9 ЭКЗОНА ГЕНА CALR

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В 2005 г., благодаря открытию мутации JAK2 V617F, диагностика миелопролиферативных заболеваний намного облегчилась [Steensma et al. *Blood*. 2005; 106(4): 1207–9]. Однако при этом для 40–50% больных эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофибром клональный маркер заболевания был не определен. Благодаря сообщениям в декабре 2013 г. о выявлении мутаций в гене CALR у JAK2- и MPL-негативных пациентов, клональный характер заболевания подтвердился у 20–25% [Klampfl et al. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (25): 2379–90]. Таким образом, мутации гена калретрикулина выявляются у 70–85% JAK2V617F и MPL W515L/K-негативных пациентов. Соматические мутации гена калретрикулина локализуются в 9 экзоне. Мутации (делеции и/или инсерции) приводят к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка. Наиболее частыми мутациями являются делеция 52 пн (тип 1, L367fs*46) и инсерция 5 пн (тип 2, K385fs*47).

Цель работы: Сравнить методы (преимущества и недостатки) с учетом их чувствительности и специфичности к исследуемой мутации.

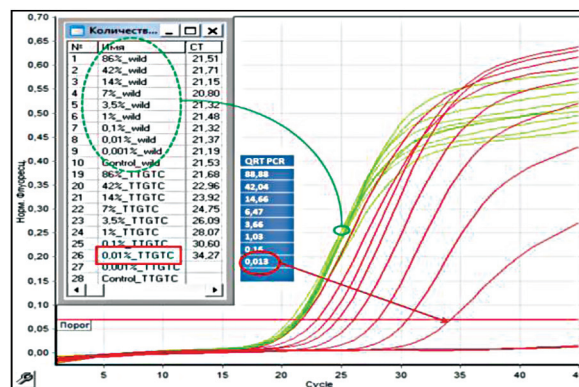
Материалы и методы: Анализ мутаций 9 экзона гена CALR во всех образцах полученных от 268 пациентов с ЭТ, независимо от наличия других молекулярных факторов. Также в анализ включены образцы ДНК полученных от 30 пациентов с вторичными тромбоцитозами и ДНК от 70 доноров контрольной группы. Для детекции мутаций 9 экзона гена CALR использовались три метода: прямое секвенирование по Сэнгеру, фрагментный анализ длины амплификата и количественная ПЦР-РВ.

Сравнение чувствительности использованных методов диагностики

CALR с.1154_1155_ insTTGTC, %	Сиквентс, %	Фрагментный анализ, %	ПЦР-РВ
86	86	86,5	88,88
42	42	42	42,04
14	14	14,3	14,66
7	7	6,5	6,47
3,5		3,15	3,66
1			1,03
0,1			0,16
0,01			0,013
0,001			

Результаты и обсуждение: Из 268 пациентов с ЭТ, мутации 9 экзона гена CALR были выявлены у 68 (25%) пациентов. Далее было проведено сравнение использованных методов. Представлены серийные разведения ДНК с мутацией с.1154_1155_ insTTGTC, p.Lys385fs гена CALR. Чувствительность количественной аллель специфичной ПЦР-РВ составляет 0,01% по отношению к количеству «дикого» аллеля гена. Те же образцы ДНК с мутацией 9 экзона гена CALR исследовали в методе фрагментного анализа и прямого секвенирования по Сэнгеру. Аллельная нагрузка мутаций 9 экзона гена CALR у исследуемых образцов находилась в пределах от 3 до 91%. У 10 (15%) больных нагрузка была менее 10%, и подтверждалась лишь после фрагментного анализа. Относительное сравнение чувствительности и специфичности трех методов приведены в таблице.

Заключение: При сравнении наименее чувствительным методом оказался метод прямого секвенирования по Сэнгеру – 7%, далее по уровню чувствительности идут фрагментный анализ (3%) и количественная аллель специфичная ПЦР РВ (0,01%). Однако из-за широкого спектра мутаций, количественная аллель специфичная ПЦР-РВ требует индивидуального подбора праймеров, что снижает оперативность анализа и неоправданно повышает его стоимость. Метод прямого секвенирования по Сэнгеру, несмотря на универсальность и наглядность, обладает недостаточной чувствительностью. Таким образом, наиболее подходящим методом для скрининга является фрагментный анализ длины амплификата. Для мониторинга мутации 9 экзона CALR с.1154_1155_ insTTGTC методикой выбора является ПЦР-РВ.



Количественная аллель специфичная ПЦР-РВ с разведениями (86, 42, 14, 7, 3,5, 1,0, 0,1, 0,01 и 0,001%).

Февралева И.С., Сысоева Е.В., Цветаева Е.П., Никулина О.Ф., Судариков А.Б.

ВЫЯВЛЕНИЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ МАРКЕРОВ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА ПРИ ПОМОЩИ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Болезнь Вильсона–Коновалова – аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации в гене, кодирующем фермент – медь-транспортирующую АТФазу (АТР7В). Клиническая картина болезни вариабельна, выделяют неврологическую и печеночную формы, а в 15% случаев заболевание манифестирует гемолизом с отсутствием аутоантител. Для диагностики болезни Вильсона–Коновалова важно молекулярно-генетическое подтверждение гомозиготного или компаунд-гетерозиготного носительства мутаций гена АТР7В. Прямое секвенирование полного гена считается самым достоверным методом выявления мутаций. Однако, это исследование пока

довольно дорого для скрининговой диагностики. Поэтому разработка альтернативных подходов к выявлению полиморфизмов гена АТР7В является важной задачей для исследователей в области молекулярной гематологии.

Цель работы: Разработать применимую для скрининговых исследований методику, позволяющую эффективно выявлять наиболее часто встречающиеся мутации в гене АТР7В.

Материалы и методы: Использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ) в модификации TaqMan. Для АС-ПЦР-РВ каждой мутации синтези-

ровали TaqMap-зонд, два прямых и обратный праймер, амплифицирующий соответствующий район гена ATP7B. Праймеры были подобраны так, что последний нуклеотид в цепи прямого праймера соответствовал нормальному или мутантному нуклеотиду выявляемого полиморфизма. Олигонуклеотиды в TaqMap-зондах представляли собой прямые праймеры, расположенные внутри ампликона за точкой мутации. Реакцию АС-ПЦР-РВ проводили, с использованием ДНК из клеток периферической крови, на приборе Rotor-Gene (Bio-Rad). Условия АС-ПЦР-РВ: предварительная денатурация пробы при 950–300 с, затем 45 циклов 630–50 с и 950–15с. Последующий анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения к прибору.

Результаты и обсуждение: Разработана система праймеров и проб для выявления пяти наиболее часто встречающихся мутаций гена ATP7B. Были синтезированы аллель-специфические праймеры и флюоресцентные TaqMap-зонды для выявления следующих мутаций гена ATP7B: HIS1069GLN, ARG778LEU, 3400delC, ARG969GLN и GLY1267ARG. Используя флюорофоры с максимумом флюоресценции в разных областях спектра (FAM, R&G, ROX и Cy5) и праймеры для выявления нормальных и мутантных аллелей мы оптимизировали мультиплексную АС-ПЦР-РВ для выявления всех 5

мутаций. В настоящее время описано около 500 мутаций гена ATP7B, однако, только несколько из них встречаются часто. В европейских популяциях частота выявления гомозигот мутации HIS1069GLN составляет 38–49% при доказанном диагнозе болезни Вильсона–Коновалова. Следовательно, частота встречаемости мутантного аллеля HIS1069GLN у больных не менее 60%. По данным литературы частота встречаемости каждой из остальных четырех мутаций у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова не менее 2–3%. Таким образом, наша система позволяет выявлять не менее 70% больных, несущих мутантный ген ATP7B. Мы протестировали данной системой 260 пациентов с гемолизом или патологией печени неясного генеза. Было выявлено 28 пациентов, несущих мутацию в гене ATP7B, из них у 13 мутация HIS1069GLN, у 1 – ARG778LEU, а 14 больных были гомозиготами по HIS1069GLN.

Заключение: Тест-система, разработанная нами позволяет выявлять не менее 70% пациентов, несущих мутации гена ATP7B. Поиск этих мутаций необходимо включать в дифференциально-диагностику при неясных гемолитических синдромах. Выявление мутаций в гене ATP7B является важным аргументом точной диагностики при любых клинических формах болезни Вильсона.

Федотов Е.А., Чемис А.Г., Писецкий М.М., Вартукян А.А., Фетисов О.А., Мамонов В.Е.

ПОРАЖЕНИЕ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ И ЕГО ОСОБЕННОСТИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: При множественной миеломе (ММ) поражение длинных трубчатых костей встречается в 40% случаев на момент установления диагноза. При этом частота патологических переломов достигает 26%, что значительно утяжеляет состояние больных и способность их переносить множественные курсы химиотерапии.

Цель работы: Показать особенности и риски при проведении крупных ортопедических вмешательств при поражении длинных трубчатых костей у больных множественной миеломой

Материалы и методы: За период с 2008 по 2017 гг. в клиниках ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ ежегодно наблюдалось около 90 больных ММ, из них 30% – вновь выявленные случаи. Выполнено 51 операция при поражении длинных трубчатых костей. Возраст пациентов составил от 28 до 85 лет (средний возраст 57,4 года), 60% мужчины и 40% женщины.

Результаты и обсуждение: Закрытая репозиция с БИОС обеспечивала стабильную фиксацию, что позволило быстро восстановиться функцию конечности и избежать гиподинамических инфекционных осложнений. Открытая репозиция отломков и кюретаж патологического очага сопровождалась значительной кровопотерей и не имела преимуществ перед малоинвазивной операцией. Средняя кровопотеря при эндопротезировании составила 800 мл и требовала адекватной трансфузионной поддержки и гемоконпонентной терапии. В одном случае развилась глубокая перипротезная инфекция у пациента ранее получавшего лучевую терапию на область операции. Эндопротезирование суставов при ММ также сопровождалось избыточной кровопотерей. Использование в одном случае высокоселективной эмболизации артерий, питающих опухоль, позволило выполнить большое оперативное вмешательство – резекция дистальной 1/2 плечевой кости с протезированием локтевого сустава - с кровопотерей 300 мл.

Заключение: Оперативные ортопедические вмешательства у больных ММ не должны противоречить стратегии лечения гематологического заболевания, направлены на скорейшую активизацию больных. Операцией выбора при патологических переломах на уровне диафизов длинных трубчатых костей у пациентов с плазмоклеточными опухолями является закрытая репозиция с БИОС. Селективная эмболизация питающих опухоль сосудов позволяет значительно снизить кровопотерю при эндопротезировании по поводу поражения суставного отдела длинной трубчатой кости плазмоклеточной опухолью. Предшествующая операции лучевая терапия является фактором риска развития инфекционных послеоперационных осложнений.

Заключение: Оперативные ортопедические вмешательства у больных ММ не должны противоречить стратегии лечения гематологического заболевания, направлены на скорейшую активизацию больных. Операцией выбора при патологических переломах на уровне диафизов длинных трубчатых костей у пациентов с плазмоклеточными опухолями является закрытая репозиция с БИОС. Селективная эмболизация питающих опухоль сосудов позволяет значительно снизить кровопотерю при эндопротезировании по поводу поражения суставного отдела длинной трубчатой кости плазмоклеточной опухолью. Предшествующая операции лучевая терапия является фактором риска развития инфекционных послеоперационных осложнений.

Федык О.В., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Дубинина Ю.Н., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

ОСОБЕННОСТИ МОБИЛИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Злокачественные лимфомы (ЗЛ) являются одними из самых распространенных опухолевых заболеваний системы крови. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет достигать наилучших показателей выживаемости у больных с рецидивом заболевания или в случаях неэффективности стандартной химиотерапии. Отсутствие достаточного количества ГСК является препятствием для проведения ВДХТ и ауто-ТГСК тем больных, которым трансплантация показана. В этой связи остается ряд нерешенных вопросов. Во-первых, отсутствует единое мнение об «оптимальном» способе мобилизации периферических стволовых клеток перед проведением аутологичной трансплантации у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Во-вторых, отсутствует единая прогностическая шкала, определяющая вероятность неудачных аферезов. И в-третьих, проведение «пустых» аферезов сопряжено с существенным экономическим уроном.

Цель работы: Оптимизация мобилизации и коллекции периферических стволовых клеток перед проведением аутологичной трансплантации у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы: В исследование включены 103 больных (64 женщины и 39 мужчины) в возрасте от 18 до 65 лет, медиана возраста 35 лет, из них 55 больных лимфомой Ходжкина, 27 – неходжкинской лимфомой, 21 – множественной миеломой.

Кондиционирование проводили по схемам СВВ, мелфалан 200 мг/м², ВеЕАС. Медиана предшествующих линий ХТ – 3 линии (1–9 линий). Лучевую терапию до ТГСК получили 34 человека. Статус противоопухолевого ответа до ТГСК: полная ремиссия – 39, частичная ремиссия – 42, стабилизация – 5, прогрессирование – 10, ОХЧО – 7. Мобилизация ГСК с использованием только колониестимулирующих факторов (КСФ) была проведена 91 больному, химиотерапии (циклофосфамид, эпозид) в комбинации с КСФ – 12 больным. Всем пациентам в день предполагаемого цитафареза исследовали концентрацию CD34⁺ в периферической

Исследование концентрации CD34+ в группе «неудачного» и «удачного» забора

Показатель	Группа «неудачного» забора			Группа «удачного» забора		
	№ наблюдения	среднее	медиана(разброс)	№ наблюдения	среднее	медиана (разброс)
CD34+ (в крови), 10 ⁶ клеток/мл	23	0,004361	0,0024 (0,0005–0,0208)	80	0,035699	0,0169 (0–0,893)
CD34+ (лейкоконцентрат): 10 ⁶ клеток/мл	4	0,3516	0,3516 (0,2297–0,4735)	80	1,429831	0,8356 (0,3282–9,0799)
%	4	0,16	0,16 (0,08–0,24)	80	0,7696	0,42 (0,13–5,47)
Общее количество CD34+, млн/кг (суммарно)	4	0,4325	0,385 (0–0,96)	80	3,295375	2,7 (1,2–9,3)

крови. Цитафарез начинали, если концентрация CD34+ превышала 0,01 × 10⁶ клеток/мл.

Результаты и обсуждение: У 23 (22%) из 103 больных количество CD34+ было недостаточным для проведения ТГСК (группа «неудачного забора»). Мобилизация с использованием КСФ проведена у 23 больных группы, химиотерапии у 4 больных группы, с использованием пликсифора у 5 больных группы (у части пациентов группы выполняли повторную мобилизацию ПСКК). У 19 больных группы «неудачного забора» аферезы не выполнялась ввиду того, что концентрация CD34+ в периферической крови оставалась ниже 0,01 × 10⁶ клеток/мл. Коллекция ГСК была проведена у 4 человек, но общее количество CD34+ в лейкоконцентратах было недостаточно для проведения ТГСК (менее 1,0 × 10⁶/кг). В **таблице** представлены данные о концентрации CD34+ в группе «неудачного» и «удачного» забора. У 80 больных количество CD34+ позволяло выполнять ТГСК (группа «удачного забора»). В последующем у 71 из 80 больных ТГСК была

выполнена. У 9 больных трансплантацию не выполняли по причине потери эффекта предшествующего лечения – прогрессирование заболевания. Мобилизация с использованием КСФ проведена у 80 больных группы, химиотерапии – у 6 больных группы, пликсифора – у 11 больных (у части больных группы выполнена повторная мобилизация ПСКК). Медиана общего количества CD34+ в группе «удачного» забора составила 2,7 млн/кг. Возраст, режим мобилизации, лучевая терапия в анамнезе, число линий ПХТ до ауто-ТГСК, статус заболевания до ауто-ТГСК не являлись факторами неудачной мобилизации. Единственным прогностическим фактором неудачной мобилизации являлся мужской пол больного.

Заключение: У 22% больных злокачественными лимфомами с показаниями для проведения ВДХТ и ауто-ТГСК не удается получить достаточное для трансплантации количество CD34+. Возможным прогностическим фактором неудачной мобилизации является мужской пол пациента.

Феоктистова Е.П., Наумова И.Н., Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Сафонова Т.И., Вахрушева М.В., Двирнык В.Н.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СФЕРОЦИТОЗ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Диагноз наследственного сфероцитоза (болезни Минковского–Шоффера) устанавливается на основании клинических данных и данных лабораторных методов, таких, как: общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов, биохимический анализ крови, осмотическая резистентность эритроцитов до и после инкубации, тест с флюоресцентным красителем эозин-5-малеимид (ЭМА-тест). В качестве дополнительной диагностики в нашем центре проводится исследование распределения эритроцитов по плотности (РЭПП). Известно, что диагностически значимым при наследственном сфероцитозе является увеличение следующих параметров РЭПП: средняя плотность эритроцитов (более 1,102 г/мл), ширина РЭПП (более 0,010 г/мл) и тяжелая фракция эритроцитов (более 10%) (Шурхина Е.С. и соавт.).

Цель работы: Проанализировать результаты исследований распределения эритроцитов по плотности у пациентов с подозрением на микросфероцитоз, проведенных с 2015 по 2017 гг. в ЦКДЛ.

Материалы и методы: Использовали модифицированный метод Данон–Мариковского, заключающийся в гравитационном разделении суспензии эритроцитов с помощью смесей фталатов с известной плотностью с учетом температуры центрифугирования. Обработку результатов измерений проводили с помощью программы BloodDensity (РФ). При каждом исследовании оценивали морфология эритроцитов в мазке периферической крови, окрашенном по Паппенгейму, исследовали концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и ретикулоцитов, определяли эритроцитарные индексы с помощью автоматического анализатора Sysmex-ХТ 4000i (Япония). Пациентов отбирали по следующим критериям: повышение тяжелой фракции эритроцитов (более 10%) и увеличение ширины РЭПП (более 0,01 г/мл). С 2015 по 2017 гг. в ЦКДЛ проведено обследование 36

пациентов с подозрением на наследственный сфероцитоз: у 31 пациента диагноз наследственного сфероцитоза был подтвержден, а у 5 пациентов были диагностированы другие формы анемий (аутоиммунная гемолитическая анемия – 2 пациента, β-талассемия – 2 пациента, наследственная дизэритропоэтическая анемия – 1 пациент). У 4 пациентов было проведено обследование до и после спленэктомии для оценки динамики изменений РЭПП.

Результаты и обсуждение: У 90% пациентов с наследственным сфероцитозом выявлено повышение легкой фракции эритроцитов до 10% (медиана 3,6%). У 3 (10%) пациентов легкая фракция эритроцитов превысила 10%, что может быть связано с гипербилирубинемией (более 53 мкмоль/л). У 20 (65%) больных наследственным сфероцитозом средняя плотность эритроцитов была увеличена (медиана 1,099 г/мл), но не превышала 1,102 г/мл. У пациентов с другими формами анемий легкая фракция эритроцитов составляла более 10% (медиана 13,7%) в 40% случаев. У этих пациентов средняя плотность эритроцитов превысила 1,102 г/мл только в 1 (20%) случае. После спленэктомии у пациентов с микросфероцитозом или аутоиммунной гемолитической анемией наблюдалось снижение средней плотности эритроцитов до нормальных значений, увеличение легкой фракции эритроцитов, снижение тяжелой фракции эритроцитов до нормальных значений. Ширина распределения эритроцитов по плотности также уменьшалась, однако оставалась выше нормальных значений. Из-за небольшого количества этих случаев требуется дальнейшее наблюдение.

Заключение: Повышение легкой фракции эритроцитов более 10% является диагностически значимым в дифференциальной диагностике наследственного сфероцитоза и других видов анемий. Повышение средней плотности эритроцитов более 1,102 г/мл не является точным критерием наследственного сфероцитоза.

Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Дейнеко Н.Л., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Наличие экстрамедулярной плазмцитомы в дебюте множественной миеломы (ММ) является редким явлением, но крайне негативно влияющим на прогноз заболевания. Ввиду исключительности патологии и, часто, недоступности выполнения биопсии, в литературе представлено недостаточно сведений о взаимосвязи клинических проявлений болезни и молекулярно-биологических особенностей субстрата опухоли.

Цель работы: Проанализировать клиническое течение ММ, осложненной экстрамедулярной плазмцитомой, в зависимости от экспрессии маркеров CD56 и с-МУС в опухолевом субстрате костного мозга и плазмцитомы.

Материалы и методы: В исследование включены 7 больных ММ (4 женщины и 3 мужчин), в возрасте от 45 до 69 лет (медиана 53 года). Диагноз был установлен в соответствии с критериями IMWG (2014 г.). У всех больных в дебюте ММ выявлена гистологически подтвержденная экстрамедулярная плазмцитомы разных органов и тканей – печени, мышц, молочной железы, желудка, органов брюшной полости, кожи, мягких тканей шеи. Всем больным выполняли также трепанобиопсию

костного мозга. На срезах с парафиновых блоков биоптатов костного мозга и плазмцитом провели иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD56 и с-МУС. При окрашивании антителами положительным результатом считали следующие значения экспрессии: для CD56 $\geq 10\%$, для с-МУС $\geq 40\%$.

Результаты и обсуждение: В опухолевом субстрате костного мозга всех пациентов отсутствовала экспрессия адгезивной молекулы CD56 и белка с-МУС. В зависимости от сочетания экспрессии маркеров в субстрате плазмцитомы больные разделены на 2 подгруппы (см. таблицу). В 1-й подгруппе оказалось 4 больных ММ с экстрамедулярным поражением, в субстрате плазмцитомы которых отсутствовала экспрессия CD56 и отмечалась экспрессия с-МУС. У всех больных этой подгруппы удалось достичь значимого противоопухолевого ответа после индукционного этапа лечения. Из 4 больных у 3 была выполнена ауто-ТГСК, позволившая констатировать достижение ПР во всех случаях. Рецидив, развившийся через 6, 7 и 18 мес после ауто-ТГСК, характеризовался агрессивным течением, резистентностью к проводимой терапии. Длительность наблюдения за пациентами данной подгруппы составляла от 27 до 51 мес (медиана 29,5 мес). Во 2-й подгруппе было 3 пациента с экстрамедулярной плазмцитомой, характеризовавшейся наличием экспрессии CD56 и отсутствием экспрессии с-МУС. У всех больных этой подгруппы отмечена первичная резистентность опухоли. Проведение схем лечения, включающих различные сочетания специфических препаратов и локальную лучевую терапию, не обеспечивало достижение стойкого противоопухолевого ответа. Длительность наблюдения за пациентами данной подгруппы была крайне низка: 5, 14 и 18 мес (медиана 14 мес).

Заключение: Учитывая небольшое количество наблюдений, представленных в работе, не представляется возможным сделать четкие выводы о роли экспрессии молекулы CD56 и белка с-МУС в патогенезе экстрамедулярного поражения при ММ. Однако выявленная тенденция, указывающая на возможное негативное влияние сочетания CD56+ и с-МУС- в плазмцитоме на течение заболевания, «чувствительность» опухоли к лечебным препаратам, диктует необходимость проведения дальнейших молекулярно-биологических исследований опухолевого субстрата при ММ.

Результаты лечения больных ММ с экстрамедулярной плазмцитомой в зависимости от различной экспрессии маркеров в костном мозге и плазмцитоме

Сочетание маркеров		Больные ММ (n = 7)	Результаты лечения		
в КМ	в плазмцитоме		достигнут ответ после индукции	срок рецидива после ауто-ТГСК, мес	длительность наблюдения от момента диагностики, мес
CD56-, с-МУС-	I CD56-, с-МУС+	1	ПР	6	31
		2	ОХЧР	7	28
		3	ОХЧР	18	51
		4	ЧР	–	27
	II CD56+, с-МУС-	5	Прогр.	–	5
		6	Прогр.	–	14
		7	Прогр.	–	18

Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Дейнеко Н.Л., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С КОСТНОЙ И ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: С улучшением диагностических методик костная и экстрамедулярная плазмцитомы все чаще диагностируются у больных множественной миеломой (ММ). Однако, информация о морфологическом строении опухолевого субстрата костного мозга больных ММ, протекающей с плазмцитомой, представлена в публикациях весьма скудно.

Цель работы: Сопоставление результатов гистологического исследования биоптатов костного мозга у больных ММ с костной, экстрамедулярной плазмцитомой и без таковых.

Материалы и методы: В исследование включены 35 пациентов с впервые диагностированной ММ (19 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 24 до 73 (медиана 56) лет. Диагноз был установлен в соответствии с критериями IMWG (2014 г.). У 21 больного в дебюте заболевания выявлена плазмцитомы: из них у 14 – костная, ассоциированная с костями скелета, у 7 – экстрамедулярная, возникшая в результате гематогенной диссеминации опухолевой клетки в разные органы и ткани, анатомически не связанные с костью. У других 14 пациентов в момент диагностики ММ плазмцитомы не были верифицированы. Всем больным выполняли трепанобиопсию костного мозга. Полученные данные анализировали методами частотного анализа (с помощью статистического пакета SPSS 16.0.2.).

Результаты и обсуждение: При изучении трепанобиоптатов было выделено 3 морфологических варианта костного мозга при ММ: 1

– интерстициальная рыхлая инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, рассеянными среди элементов миелопоэза, без формирования скоплений; 2 – массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками или их многочисленные скопления; 3 – массивная инфильтрация плазматическими клетками с незрелой морфологией (с различным соотношением проплазматцитов, плазмобластов). Проведено сопоставление гистологической картины костного мозга у пациентов с костной, экстрамедулярной плазмцитомой и без плазмцитомы (см. таблицу). Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и другим клинически значимым характеристикам. Опухолевый субстрат костного мозга больных ММ с экстрамедулярной плазмцитомой достоверно чаще ($p < 0,01$) был представлен интерстициальной инфильтрацией зрелыми плазматическими клетками, чем у больных с костной плазмцитомой или без плазмцитомы, у которых преобладала массивная инфильтрация костного мозга зрелыми плазматическими клетками или их скоплениями.

Заключение: Выявлено статистически значимое различие гистологической картины костного мозга у больных ММ с экстрамедулярной плазмцитомой от таковой у больных с костной плазмцитомой и без плазмцитомы. В первом случае костный мозг интерстициально инфильтрирован зрелыми плазматическими клетками, в двух других присутствует массивная инфильтрация зрелыми плазматическими клетками и их скоплениями.

Фок Е.М., Гамбарян С.П., Миндукшев И.В.

ЛИПОПОЛИСАХАРИД ИНГИБИРУЕТ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ МЕХАНИЗМОМ, НЕЗАВИСИМЫМ ОТ АКТИВАЦИИ PKA И PKG

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Тяжелый сепсис сопровождается образованием множественных микротромбов, приводящих к повреждению тканей, а также, к тромбоцитопении и кровотечениям, однако, механизм этого явления малопонятен. Оценка разными методами действия липополисахарида (ЛПС) – компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий, являющегося фактором патогенности, на агрегацию тромбоцитов противоречива. Так, сообщалось о снижении агрегации (оптическая агрегометрия (Des Prez, 1961, Cicala, 1997, Woth, 2011), импедансная агрегометрия (Adamzik, 2012, Davies, 2014), потенцирование агрегации (Zhang, 2009, оптич. агрегометрия), а также об отсутствии влияния на агрегацию (Moriarty, 2016, оптич. агрегометрия). Однако, оба метода требуют нефизиологически высоких концентрации активаторов и значительно сниженных концентраций Ca^{2+} при анализе, кроме того, оптическая агрегометрия критична к пробоподготовке. Разнообразны и результаты действия ЛПС на активацию тромбоцитов.

Цель работы: Оценка действия ЛПС на агрегацию тромбоцитов методом малоуглового светорассеяния (Low angle light scattering analysis, LasKa), а также вовлеченности в этот эффект фосфорилирования белка VASP (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein) киназами PKA и PKG – ключевой стадии в механизме ингибирования агрегации тромбоцитов.

Материалы и методы: Богатую тромбоцитами плазму (PRP) или цельную кровь здоровых добровольцев инкубировали с ЛПС В8 (50 мкг/мл) в течение разного времени. АДФ-стимулированную агрегацию тромбоцитов регистрировали на лазерном анализаторе LasKa-TM («БиоМедСистем», Россия), регистрацию проводили при температуре 25°C. Ранее этим методом было показано, что АДФ дозозависимо стимулирует рост начальной скорости агрегации тромбоцитов

(Mindukshev, 2012). Фосфорилирование VASP по Ser-157 и Ser-239 определяли вестернблоттингом и методом проточной цитофлюорометрии (Navios, “Beckman Coulter”, США).

Результаты и обсуждение: ЛПС не оказывал никакого эффекта на покоящиеся тромбоциты ни при каких условиях опыта. ЛПС ингибировал стимулированную разными концентрациями АДФ агрегацию тромбоцитов, оцененную методом LasKa при его инкубации как с цельной кровью, так и с PRP. Для проявления этого эффекта ЛПС требовалось время, близкое к двум часам, 1 ч инкубации с ЛПС приводил к статистически недостоверной тенденции к ингибированию агрегации тромбоцитов, в то время как после 20 мин с ЛПС результаты разных опытов были противоречивы: агрегация могла быть выше, ниже и равной контрольному значению. Действие ЛПС не сопровождалось достоверным увеличением фосфорилирования VASP ни по Ser-157, ни по Ser-239, отражающим активность PKA и PKG, соответственно, что указывает на отсутствие вовлеченности в эффект ЛПС классического пути ингибирования агрегации тромбоцитов, опосредованного фосфорилированием VASP этими киназами.

Заключение: Оценка эффекта ЛПС методом LasKa, использующего физические принципы, отличные от тех, на которых основана оптическая и импедансная агрегометрия, приводит к выводам об ингибирующем его действии на АДФ-стимулированную агрегацию тромбоцитов. Этот эффект ЛПС требует времени для своего проявления и опосредуется путями передачи сигнала без участия активации киназ PKA и PKG.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема «Физиологические и биохимические механизмы гомеостаза и их эволюция»).

Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

СОВПАДЕНИЕ ПО ГЕНУ HLA-DPB1 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-ИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Из-за низкой экспрессии HLA-DP-молекул гены этого локуса не входят в стандарты типирования при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) как от родственного, так и неродственного доноров. Однако совпадение донора и реципиента по 10 из 10 аллелей генов HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 не всегда сопровождается совпадением по HLA-DPB1, поскольку между локусом HLA-DP и блоком остальных генов HLA находится «горячая точка рекомбинации». Частота рекомбинаций составляет 1–3% (Carrington, 1999).

Цель исследования – исследовать частоту совпадений донора и реципиента по гену HLA-DPB1 при алло-ТГСК от HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-идентичного по родственному донору (сиблинга) в сравнении с частотой совпадения при алло-ТГСК от HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-идентичного неродственного донора.

Материалы и методы: В исследование включены: 61 пара больной – HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-идентичный родственный донор и 65 пар больной – HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-идентичный неродственный донор. У этих больных и их доноров был типирован ген HLA-DPB1 с высоким разрешением методом PCR-SSP с праймерами Olegur (Швеция).

Результаты и обсуждение: Из 61 пары больной – родственный донор 59 (97%) были HLA-идентичны по гену HLA-DPB1. У 2 пар наблюдалось расхождение по одному из двух генов HLA-DPB1, что значительно ниже, чем по данным Hagan (2017). Частота предполагаемой

рекомбинации составила 2 на 122 HLA-гаплотипов ($2n = 122$); 1,6%. В обоих случаях имелось недопустимое несовпадение по группам TCE (www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html) в сторону Graft-versus-Host – «трансплантат против хозяина». Из 65 пар больной – неродственный донор только 11 (17%) совпали по HLA-DPB1, 30 (46%) имели допустимое несовпадение по группам TCE, а 23 (35%) – недопустимое несовпадение (в 12 случаях – в направлении Host-versus-Graft – «хозяин против трансплантата» и в 11 случаях – в направлении Graft-versus-Host – «трансплантат против хозяина»), у одной пары (2%) предсказать допустимость несовпадения оказалось невозможно. Следовательно, несовпадение по HLA-DPB1 при родственной алло-ТГСК наблюдается гораздо реже, чем при неродственной ($p < 0,0001$). У первой больной с родственным донором – сестрой, несовпадающей с пациенткой по гену HLA-DPB1 (совпадение 11/12), произошло отторжение трансплантата на +140-й день после алло-ТГСК, у второго больного с донором – сестрой, несовпадающей с пациенткой по гену HLA-DPB1 (совпадение 11/12), наблюдалось развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на +50-й день после трансплантации.

Заключение: Роль HLA-DP при алло-ТГСК требует дальнейшего обсуждения. Хотя типирование гена DPB1 не входит в стандарты при алло-ТГСК, при селекции HLA-идентичного донора следует учитывать возможное несовпадение больного и донора по этому гену, и при повышенной вероятности развития РТПХ в посттрансплантационном периоде проводить дополнительное типирование гена DPB1.

Хрульнова С.А., Коробова А.Г., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Клясова Г.А.

ДЕТЕКЦИЯ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ИЗОЛЯТОВ *ENTEROBACTERIACEAE* С ПРОДУКЦИЕЙ В-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Грамотрицательные бактерии занимают одну из лидирующих позиций среди возбудителей бактериемии у иммунокомпрометированных больных. За последние десятилетия отмечено увеличение резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, используемым в клинике. Серьезную проблему представляет распространение изолятов *Enterobacteriaceae* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Цель работы: Изучить наличие генов бета-лактамаз типов TEM, SHV и CTX-M у изолятов *Enterobacteriaceae* с продукцией БЛРС, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.

Материалы и методы: Материалом исследования были изоляты энтеробактерий, выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 10 гематологических отделениях России (2003–2015 гг.). Продукция БЛРС у энтеробактерий была подтверждена параллельным определением минимальных подавляющих концентраций цефтазидима и цефотаксима и их комбинаций с клавулановой кислотой (CLSI 2017). Методом стандартной ПЦР и ПЦР в режиме реального времени изоляты исследовали на наличие генов blaTEM, blaSHV и blaCTX-M, а также определяли принадлежность генов blaCTX-M к пяти генетическим кластерам (blaCTX-M-1, blaCTX-M-2, blaCTX-M-8, blaCTX-M-9, blaCTX-M-25).

Результаты и обсуждение: Всего было исследовано 499 изолятов *Enterobacteriaceae* с продукцией БЛРС, выделенных из гемокультуры. В структуре микроорганизмов преобладали *Klebsiella pneumoniae* (44,5%) и *Escherichia coli* (43,1%), далее следовали *Enterobacter cloacae* (9%) и другие виды (*Proteus mirabilis*, *K. oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Pluralibacter gergoviae*; суммарно – 3,4%). Среди изолятов *Enterobacteriaceae* были обнаружены все исследуемые гены резистент-

ности. Бета-лактамазы CTX-M-типа преобладали и были выявлены у 82,6% энтеробактерий. Гены blaCTX-M присутствовали в равных долях в геномах *E. coli* и *K. pneumoniae* (89,9 и 85,1% соответственно) и только у 42,6% изолятов *Enterobacter cloacae*. Гены бета-лактамаз TEM- и SHV-типов были обнаружены у 73,7% и 53,7% изолятов энтеробактерий, соответственно. Бета-лактамазы TEM-типа были обнаружены у 82,2% изолятов *E. cloacae*, у 77,5% *K. pneumoniae* и у 66,5% *E. coli*. Гены бета-лактамаз SHV-типа присутствовали в геномах 48,9% *E. cloacae* и 14% *E. coli*. Гены всех трех исследуемых групп бета-лактамаз (TEM, SHV и CTX-M) были представлены у *Enterobacteriaceae* в 79% изолятах в сочетании, и в 19,6% – изолированно. Максимальная доля изолятов с сочетанием генов бета-лактамаз разных типов обнаружена среди изолятов *K. pneumoniae* (93,7%), реже сочетание исследуемых генов резистентности встречалось у изолятов *E. coli* и *E. cloacae* (65,1 и 75,6% соответственно). Обнаруженные в геномах БЛРС-продуцирующих энтеробактерий гены blaCTX-M принадлежали к трем кластерам: blaCTX-M-1 (88,6%), blaCTX-M-2 (13,6%) и blaCTX-M-9 (6,3%). Гены кластеров blaCTX-M-8 и blaCTX-M-25 не были обнаружены. Доля изолятов, имеющих одновременно два гена разных кластеров blaCTX-M, составила 15,1%, из них преобладали гены кластеров blaCTX-M-1 и blaCTX-M-2 (12,9%).

Заключение: В спектре энтеробактерий с продукцией БЛРС, выделенных из гемокультуры у больных опухолями системы крови, преобладали *K. pneumoniae* и *E. coli*. Подавляющее большинство БЛРС-позитивных изолятов *Enterobacteriaceae* продуцировали БЛРС тип CTX-M (82,6%), из которых основная доля принадлежала к кластеру CTX-M-1 (88,6%). В геноме большинства исследуемых изолятов (79%) присутствовали одновременно гены двух или трех типов бета-лактамаз.

Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Ольшанская Ю.В., Казакова А.Н., Стрелева О.В., Савельев Л.И., Аракаев О.Р., Фечина Л.Г.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМЕРНОГО ТРАНСКРИПТА ETV6-RUNX1 ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург;

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург;

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург;

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Краткое вступление: Транслокация t(12;21)(p13;q22), ведущая к образованию химерного гена ETV6-RUNX1, является одной из самых частых структурных генетических аномалий, выявляемых у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Цель работы: Оценка прогностического значения качественно и количественно определения химерного транскрипта ETV6-RUNX1 на разных этапах терапии у детей с ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ)

Материалы и методы: В исследование были включены 166 больных ВП-ОЛЛ, получавших лечение в Центре детской онкологии и гематологии ОДКБ №1 (Екатеринбург). ETV6-RUNX1 выявляли методами гнездовой обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для количественного анализа количество копий химерного транскрипта ETV6-RUNX1 нормализовали по отношению к количеству копий транскрипта контрольного гена ABL и выражали в процентах. Качественную и количественную оценку ETV6-RUNX1 проводили в дни 0, 15, 36, 85. Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) методом 6–8-цветной проточной цитометрии проводили на 15-й, 36-й и 85-й дни лечения.

Результаты и обсуждение: Химерный транскрипт ETV6-RUNX1 был выявлен методами обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и количественной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) у 34 (20,5%) из 166 обследованных пациентов.

Качественное выявление ETV6-RUNX1 на 36-й и 85-й дни терапии приводило к статистически достоверно более низким показателям выживаемости, в то время как результаты качественного определения ETV6-RUNX1 на 15-й день лечения не позволили разделить пациентов на прогностически различные группы. Методом ROC-анализа были определены пороговые уровни (ПУ) отношения ETV6-RUNX1/ABL1, с наибольшей эффективностью разделяющих пациентов с разными исходами терапии. Практически применимые ПУ (приближенные к 10-кратной шкале) составили 500, 1, 0,1 и 0,01% для дней 0, 15, 36 и 85 соответственно. Бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота развития рецидива для пациентов со значениями, равными или превышающими ПУ, были достоверно хуже. Кроме того, отношение ETV6-RUNX1/ABL1 $\geq 500\%$ на момент диагностики сопровождалась замедленным клиренсом бластных клеток. Также была показана хорошая качественная (84,8%) и количественная ($R_2 = 0,953$) сопоставимость результатов выявления МОБ при исследовании методами проточной цитометрии и ПЦР-РВ с определением величины ETV6-RUNX1/ABL1. Прогностически значимые уровни МОБ для двух методов на 15-й, 36-й и 85-й дни оказались идентичными.

Заключение: Таким образом, нами было показано, что качественное и количественное определение химерного транскрипта ETV6-RUNX1 методом ПЦР на разных этапах терапии ВП-ОЛЛ имеет важное прогностическое значение.

Чемоданов И.Г., Аверьянов Е.Г., Татарина А.Ю., Кожемяко О.В., Жибурт Е.Б.

БЕНЧ-МАРКИНГ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Центр крови Республики Крым, г. Симферополь;
Саратовская областная станция переливания крови, г. Саратов;
Астраханская областная станция переливания крови, г. Астрахань;
Хабаровская краевая станция переливания крови, г. Хабаровск;
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова, г. Москва

Краткое вступление: Модернизация отчетности о переливании крови трансформировала смешанный учет компонентов крови и крове-заменителей так, что с 2016 г. ежегодный отчет лечебной организации содержит данные о количестве: реципиентов трансфузионных средств; реципиентов аутологичной крови; переливаний трансфузионных средств; перелитых трансфузионных средств, в л; посттрансфузионных осложнений. Отдельно учитывают переливание цельной крови, эритроцитов, плазмы и тромбоцитов. Таким образом, появилась возможность оценить не только особенности производственной трансфузиологии в субъектах РФ, но и ее клинического звена.

Цель работы: Определить показатели переливания крови и работы врачей-трансфузиологов в 2016 г. Оценить степень гетерогенности клинической деятельности службы крови субъектов Российской Федерации.

Материалы и методы: Изучены данные о населении, переливании крови и количестве врачей, в том числе трансфузиологов в субъектах РФ в 2016 г. Для выполнения поставленной цели исследованы показатели: обеспеченность трансфузиологами; количество реципиентов и переливаний крови на одного трансфузиолога; доля трансфузиологов среди врачей; количество переливаний и объем переливания крови 1 пациенту; объем одного 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 9 регионов (в 2016 г. в РФ насчитывалось 85 субъектов РФ).

Результаты и обсуждение: Среди 146 804 372 жителей России в 2016 г. переливание крови и ее компонентов получили 1 196 633 (0,82%) человек. Им выполнено 3,2 млн переливаний крови и ее компонентов в суммарном объеме около 1 млн литров. Среди 541 023 врачей России в 2016 г. трудились 2157 (0,4%) врачей-трансфузиологов. Децильные коэффициенты исследуемых показателей: обеспеченность трансфузиологами – 5,31; количество реципиентов крови на одного трансфузиолога – 4,91; количество переливаний крови на 1 трансфузиолога – 5,39; объем переливания крови на 1 трансфузиолога – 6,5; доля трансфузиологов среди врачей – 3,7; количество переливаний крови 1 пациенту – 1,74; объем одного переливания крови – 2,29; объем переливания крови 1 реципиенту – 2,43; доля реципиентов крови среди населения – 3,04; количество врачей на 10 000 жителей – 1,85.

Заключение: Модернизированный статистический инструментальный расширяет возможности анализа и поиска лучших практик клинического звена службы крови. Предстоит уточнить определение термина «переливание». Логично заменить его на «доза», поскольку несколько доз могут быть перелиты одновременно. Также целесообразно анализировать переливания не только всех, но и отдельных компонентов крови.

Чернова Н.Г., Бадмажапова Д.С., Беляева А.В., Королева Д.А., Габеева Н.Г., Гребенюк Л.А., Звонков Е.Е.

КОМБИНАЦИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ NHL-BFM 90 В ТЕРАПИИ 1-Й ЛИНИИ НОДАЛЬНОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ, ALK-НЕГАТИВНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Нодальная анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома (нАККЛ ALK-) составляет 15–50% в группе анапластических крупноклеточных лимфом. Эффективность СНОР-подобной терапии у больных нАККЛ ALK- крайне низка, 5-летняя общая (ОВ) и беспродвижная выживаемость (БПВ) составляют 49 и 36% соответственно. Применение консолидирующей высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой полной ремиссии заболевания позволяют улучшить показатели ОВ и БПВ до 70 и 60% соответственно.

Цель работы: Продемонстрировать случай успешного применения комбинации брентуксимаба ведотина и модифицированной программы NHL-BFM 90 (mNHL-BFM 90) в терапии 1-й линии нАККЛ ALK-.

Материалы и методы: В ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ поступила больная Н., 41 года. При комплексном обследовании была верифицирована нАККЛ ALK- II стадии с вовлечением пахово-подвздошных лимфатических узлов справа (см. рисунок, а). При FISH-исследовании транслокации генов DUSP22 и TP63 не выявлено.

Результаты и обсуждение: В качестве индукционной терапии больной была проведена комбинированная терапия: брентуксимаб ведотин и mNHL-BFM 90. При контрольном обследовании после 2 курсов терапии отмечена полная регрессия очагов опухолевого поражения, при позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) данных о наличии активной опухолевой ткани не получено (см. рисунок, б). Была проведена мобилизация и сбор стволовых гемопоэтических клеток крови. С целью консолидации полученного эффекта была выполнена высокодозная химиотерапия по программе SEAM (CCNU, этопозид, ага-С, мелфалан) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови. Продолжительность ремиссии составляет 8 мес.

Заключение: Добавление брентуксимаба ведотина к интенсивной химиотерапии 1-й линии позволило достигнуть ремиссии заболевания у больной из группы промежуточного риска. Сочетанное применение брентуксимаба ведотина и программы и mNHL-BFM 90 не сопровождалось усилением токсичности и удлинением периода посткурсовой цитопении.



Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой.

а – зоны повышенного накопления 18F-ФДГ в пахово-подвздошных лимфатических узлах справа до лечения;
б – отсутствие зон повышенного накопления 18F-ФДГ после лечения.

Чернова Н.Г., Сидорова Ю.В., Сеницына М.Н., Рыбкина Е.Б., Рыжикова Н.В.,
Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Звонков Е.Е.

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ДЕТЕКЦИИ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки и костного мозга. Поражение костного мозга при периферических Т-клеточных лимфомах является независимым фактором неблагоприятного прогноза.

Цель работы: провести сравнение методов детекции поражения костного мозга у первичных больных АИТЛ.

Материалы и методы: С октября 2015 г. по декабрь 2017 г. на базе ФГБУ НИИЦ гематологии Минздрава РФ было проведено исследование костного мозга у 12 первичных больных АИТЛ (6 мужчин и 6 женщин), медиана возраста 57 (40–76) лет. Распространенность опухолевого процесса устанавливали по классификации Ann-Arbor, у 7 больных была диагностирована III стадия, у 5 – IV стадия. Во всех случаях было проведено гистологическое, молекулярное (определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов цепей Т-клеточного рецептора (TCRG) и мутации гена RHOA (G17V)) и иммунофенотипическое (выявление популяции фолликулярных Т-хелперов (ФТХ) CD3+/-CD4+CD279+/-CD10+/- методом проточной цитометрии) исследования костного мозга.

Результаты и обсуждение: Клиническая характеристика больных и результаты исследования образцов костного мозга представлены в

таблице. При гистологическом исследовании костного мозга специфическое поражение было выявлено у 4 из 12 больных, при исследовании реаранжировок генов TCRG моноклональная картина была обнаружена в 4 из 12 случаев. Мутация гена RHOA (G17V) в клетках костного мозга была выявлена у 7 (100%) из 7 больных с мутацией гена RHOA (G17V) в лимфатическом узле. Интересно, что из 7 RHOA-положительных случаев в 4 не выявлено морфологических признаков поражения, а в 3 – перестроек генов TCRG. При проточной цитометрии опухолевая популяция ФТХ была обнаружена в 8 из 12 случаев, причем в 4 из этих 8 случаев не отмечено морфологических признаков поражения костного мозга. У 5 из 7 больных с III стадией заболевания по классификации Ann-Arbor было выявлено поражение костного мозга при молекулярном (мутация гена RHOA G17V) и/или иммунофенотипическом исследовании.

Заключение: Полученные данные демонстрируют, что молекулярные (мутация гена RHOA G17V) и иммунофенотипическое исследование обладают высокой чувствительностью и позволяют выявить минимальное поражение костного мозга, неопределяемое на светопитическом уровне. Эти методы детекции поражения костного мозга необходимо ввести в протокол ведения больных АИТЛ как для первичной диагностики, так и для последующего мониторинга.

Чернова Н.Г., Сеницына М.Н., Сидорова Ю.В., Соболева Н.П.,
Ковригина А.М., Судариков А.Б., Двирнык В.Н., Звонков Е.Е.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкое Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, симптомами интоксикации и экстра nodальными поражениями. Изменение кожных покровов – одно из наиболее частых экстра nodальных проявлений заболевания. Макулопапулезная сыпь, наблюдающаяся приблизительно у половины больных АИТЛ, обычно предшествует появлению лимфаденопатии и является одним из первых проявлений заболевания. Значительно реже поражение кожи представлено другими кожными элементами.

Цель работы: Охарактеризовать спектр изменений кожных покровов у больных АИТЛ, установить соответствие между характером изменений кожи и гистологической картиной.

Материалы и методы: В ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава РФ с 2000 по 2017 гг. наблюдались 54 больных АИТЛ (30 мужчин и 24 женщины), в возрасте от 29 до 81 года (медиана возраста 61 год). Для верификации изменений кожи проводили морфологическое и молекулярное – Т-клеточная клональность и мутация гена RHOA (G17V) исследования биоптата кожи. Концентрация поликлонального IgE в сыворотке крови определяли методом кинетической нефелометрии (нефелометр Immage 800, “Beckman Coulter”, США).

Результаты и обсуждение: Изменения кожных покровов наблюдали у 24 (44,4%) из 54 больных АИТЛ, из них у 18 (75%) мужчин и у 6 (25%) женщин. Макулопапулезная сыпь была выявлена у 22 (91,7%) из 24 больных. У 9 больных наблюдали иной характер поражения кожи: «livedo reticularis» – у 3, очаговая гиперпигментация – у 2, эритродермия с инфилтративными изменениями кожных покровов – у 1, опухольвидное образование на коже левого века – у 1, множественные опухолевые образования небольшого размера на фоне неизменной кожи – у 1, гемор-

рагическая сыпь – у 1 больного. У 4 больных (№№ наблюдения 7, 11, 16, 17) в дебюте заболевания отмечено сочетание макулопапулезной сыпи с другими кожными элементами. У 3 больных (№№ 12, 13, 17) на разных этапах заболевания характер кожных элементов был различным. В 12 из 27 эпизодов кожных проявлений АИТЛ было выполнено исследование концентрации поликлонального IgE, она составила от 37 до 11400 кЕД/л (норма менее 135 кЕД/л). Повышение концентрации поликлонального IgE коррелировало с макулопапулезным поражением кожи. Биопсия кожи была выполнена у 11 больных К-АИТЛ, в 5 случаях элементов макулопапулезной сыпи, в 9 – других кожных элементов. У 3 больных биопсия кожи была выполнена дважды в связи с изменением характера кожных элементов. При морфологическом исследовании 5 биоптатов кожи с элементами макулопапулезной сыпи была выявлена картина неопухолевого дерматоза, в 8 случаях – специфическое поражение кожи, в 1 – картина геморрагического васкулита. У 3 больных (№№ 12, 13, 17) при прогрессировании АИТЛ изменялся характер кожных элементов. В дебюте заболевания поражение кожных покровов наблюдали в виде очаговой гиперпигментации кожи, «livedo reticularis» и сочетания макулопапулезной сыпи с «livedo reticularis». При морфологическом и молекулярном исследовании биоптатов кожи выявили специфическое поражение. При прогрессировании АИТЛ в 2 случаях (№№ 12, 13) наблюдали макулопапулезную сыпь, в 1 случае (№ 17) геморрагическую сыпь.

Заключение: Макулопапулезная сыпь, часто наблюдающаяся при АИТЛ, является реактивным процессом и не ассоциирована со специфическим поражением кожи. Специфическое поражение кожи при АИТЛ встречается значительно реже и может быть представлено различными кожными элементами. В некоторых случаях АИТЛ одновременно может наблюдаться изменение кожных покровов реактивного и опухолевого генеза.

Чернова Н.Г., Тихомиров Д.С., Соболева Н.П., Марьина С.А., Сидорова Ю.В., Сеницына М.Н., Двирных В.Н., Куликов С.М., Туполева Т.А., Звонков Е.Е.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ В ДЕБЮТЕ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава РФ, Москва

Краткое вступление: Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) в большинстве случаев ассоциирована с вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ). Считается, что субстратом поликлональной гипергаммаглобулинемии, наблюдающейся у 53–80% больных АИТЛ, являются антитела к герпесвирусной инфекции.

Цель работы: Провести сравнительный анализ серологических маркеров герпесвирусных инфекций и количественными иммуноглобулинопатиями классов М и G у первичных больных АИТЛ.

Материалы и методы: В анализ включены 26 первичных больных АИТЛ (16 мужчин и 10 женщин), проходивших лечение в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава РФ с 2002 по 2017 гг. Медиана возраста составила 62 (29–81) года. Всем больным было проведено определение общего содержания IgM и IgG, а также исследование серологических маркеров ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1, 2).

Результаты и обсуждение: Поликлональная гипергаммаглобулинемия по классам G и/или M была выявлена у 15 (57,7%) из 26 пациентов (Табл. 1). Повышение концентрации IgM наблюдали у 11 (42,3%) и IgG 11 (42,3%) из 26 больных АИТЛ. Серологические маркеры активной фазы герпесвирусной инфекции (наличие IgM к какому-либо вирусу) были выявлены у 14 (53,8%) из 26 больных (Табл. 2). Повышение показателей противовирусных IgG наблюдалось у 22 (84,6%) из 26 больных. При сравнительном анализе данных иммунохимического и вирусологического исследований была оценена корреляция между уровнем поликлональных

иммуноглобулинов и противовирусных антител классов М и G в совокупности и к каждому вирусу в отдельности (Табл. 3 и 4). При корреляционном анализе получена прямая значимая связь между наличием каких-либо вирусспецифических IgM (IgM ВПГ 1, 2, IgM ЦМВ, IgM VCA ВЭБ) и повышением уровня поликлональных IgM ($p < 0,0001$). При изучении профиля противовирусных антител было выявлено, что поликлональная гипергаммаглобулинемия класса М чаще всего ассоциировалась с наличием IgM ВПГ 1, 2 ($p < 0,0001$), тогда как для других противовирусных IgM (IgM ЦМВ и IgM VCA ВЭБ) связь с гаммапатией не была доказана ($p = 0,15$ и $p = 0,36$ соответственно). Аналогичный сравнительный анализ данных иммунохимического исследования и серологических маркеров герпесвирусных инфекций был проведен для антител класса IgG. При изучении корреляции между поликлональной IgG гипергаммаглобулинемией и повышением показателей противовирусных IgG, как анамнестических (IgG ВПГ 1, 2, IgG ЦМВ, IgG EBNA-1 ВЭБ), так и IgG острой фазы инфекции (IgG EA ВЭБ), не обнаружено значимой связи, как для каждого вируса в отдельности, так и в совокупности ($p > 0,37$).

Заключение: В нашей работе было показано, что наличие серологических маркеров активных герпесвирусных инфекций (противовирусных IgM) сильно коррелирует с поликлональной гипергаммаглобулинемией класса М, тогда как повышенный уровень противовирусных вирусспецифических антител IgG не вносит существенный вклад в поликлональную гипергаммаглобулинемию класса G и может наблюдаться даже у пациентов на фоне IgG гипогаммаглобулинемии.

Черных Ю.Б., Голенков А.К., Митина Т.А., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Высоцкая Л.Л., Белоусов К.А., Захаров С.Г., Клинушкина Е.Ф., Рыбалкина Е.Ю., Шушанов С.С.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА LRP НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ОТВЕТ И ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА БОРТЕЗОМИБСОДЕРЖАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) - клиническая проблема, значительно ухудшающая выживаемость больных множественной миеломой (ММ). Изучение генетических механизмов развития лекарственной устойчивости к ингибитору протеасомы 1-го поколения обладает особенной актуальностью, поскольку бортезомиб является наиболее распространенным препаратом для лечения этого заболевания в первой линии. Ген LRP ассоциирован с развитием феномена МЛУ. Предшествующие исследования показали, что наличие экспрессии гена LRP в плазматических клетках при ММ ухудшает ответ на терапию мелфаланом. Влияние интенсивности экспрессии гена LRP на эффективность терапии бортезомибом в настоящее время изучается.

Цель работы: Оценить влияние интенсивности экспрессии гена LRP в аспиратах костного мозга 15 пациентов с впервые выявленной ММ III стадии на непосредственный и отдаленный противоопухолевый эффект терапии на основе бортезомиба.

Материалы и методы: Интенсивность экспрессии гена LRP изучали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в мононуклеарной фракции аспириатов костного мозга 15 пациентов с впервые диагностированной ММ III стадии по классификации Дьюри-Салмон. Числовые значения, соответствующие интенсивности экспрессии мРНК гена LRP, оценивали в баллах от 0 (отсутствие электрофоретической полосы) до 4 баллов (яркое свечение транскрипта). Непосредственный противоопухолевый ответ оценивали после завершения 6 курсов индукционного лечения по протоколам VMP, VCP или VMCP по снижению абсолютного коли-

чества парапротеина (в %). Общую выживаемость (ОВ) анализировали по методу Каплана-Мейера, с применением критерия Кокса-Мантела. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: Транскрипты мРНК гена LRP выявлены у 10 (67%) из 15 больных. Интенсивность экспрессии гена была разной - от отсутствия экспрессии гена (0 баллов) до гиперэкспрессии (3,6 баллов). Мы рассчитали среднюю интенсивность экспрессии гена - $0,83 \pm 0,21$ балла. Для анализа показателя средней интенсивности экспрессии были выделены 2 подгруппы больных: с высокой экспрессией гена и с низкой/отсутствием экспрессии. В подгруппах с разной интенсивностью экспрессии гена LRP не выявлено достоверного изменения количества парапротеина до и после индукционного лечения бортезомибсодержащими программами полихимиотерапии: в подгруппе высокой интенсивности экспрессии гена (7 больных) количество парапротеина снизилось на 42% от исходного ($33,1 \pm 4,9$ до $19,2 \pm 5,5$ г/л), в подгруппе низкой экспрессии гена (8 больных) на 43% ($40,8 \pm 6,7$ до $23,8 \pm 8,0$ г/л). Анализ интенсивности экспрессии гена LRP и ОВ у больных показал, что высокая экспрессия гена LRP ассоциирована с короткой медианой О больных с впервые выявленной ММ на бортезомибсодержащих программах полихимиотерапии (17 мес против 62 мес при низкой экспрессии гена; $p < 0,05$).

Заключение: Установлено негативное влияние высокой интенсивности экспрессии гена LRP на выживаемость пациентов с впервые выявленной ММ при отсутствии влияния гена на непосредственный противоопухолевый ответ на бортезомибсодержащую терапию.

Чечулова А.В., Капустин С.И., Сорока В.В., Каргин В.Д., Солдатенков В.Е., Чечулов П.В.

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРА И PAI-1 С РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Тканевой активатор плазминогена (ТРА) и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) являются ключевыми компонентами регуляции системы фибринолиза. Снижение фибринолитической активности ассоциировано с риском развития венозного тромбоза (ВТЭ). Однако роль полиморфизма данных генов в патогенезе ВТЭ остается спорной.

Цель работы: Изучить особенности аллельного полиморфизма генов ТРА и РАI-1 в группе больных молодого возраста с ВТЭ и оценить их роль в риске развития повторного венозного тромбоза.

Материалы и методы: Был проведен анализ 250 больных (117 мужчин и 133 женщин) в возрасте от 16 до 45 лет (средний возраст 37,4 года) с инструментально подтвержденным эпизодом тромбоза глубоких вен (ТГВ) или/и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). Всем больным было выполнено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма ДНК генов, кодирующих ключевые компоненты фибринолитической системы, – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1 -675 4G/5G) и тканевой активатор плазминогена (ТРА, 311 п.н. I/D). Контрольную группу (КГ) составили здоровые добровольцы ($n = 191$) без эпизодов ВТЭ в анамнезе. В отдаленном периоде рецидив ТГВ и/или ТЭЛА был выявлен у 105(42%) больных. Группу сравнения составили 145 пациентов с единственным эпизодом ВТЭ в анамнезе. Рецидив заболевания учитывался при наличии документального подтверждения о повторном ТГВ или/и ТЭЛА по данным УЗДС или СКТ с контрастом. Типирование полиморфизма исследованных генов осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым подсчетом. Межгрупповые различия в распределении генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера. Для расчета коэффициента отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и значений p применяли статисти-

стический пакет GraphPadPrism, версия 4,0 (GraphPad Software Inc., San Diego, США).

Результаты и обсуждение: Сравнительный анализ не выявил значимых различий в ЧВ генотипов ТРА и РАI-1 между группой больных и КГ: ТРА Del/Del (23,2% против 24,9% соответственно), ТРА Del/Ins (47,2% против 48,0% соответственно), ТРА Ins/Ins (29,6% против 27,1% соответственно); РАI-1 -675 5G/5G (18,4% против 18,1% соответственно); РАI-1 -675 4G/5G (45,6% против 48,4% соответственно), РАI-1 -675 4G/4G (36,0% против 33,5% соответственно). Однако при оценке распределения данных генотипов в группе пациентов с рецидивирующим течением ВТЭ были выявлены характерные отличия. Так, было обнаружено почти двукратное снижение доли гомозигот по делеционному аллелю гена ТРА (Del/Del) среди пациентов с повторными эпизодами ВТЭ (14,3% против 28,2% у пациентов без рецидива; OR 0,4; 95% CI 0,2–0,9; $p = 0,017$). Напротив, в группе пациентов с рецидивирующим течением ВТЭ частота «нормального» генотипа РАI-1 -675 5G/5G была в 1,5 раза выше, чем у лиц без повторного тромбоза (23,8% против 15,5% соответственно; OR 1,5; 95% CI 0,9–3,1; $p = 0,3$), но это различие не было статистически значимым. Для ЧВ других генотипов ТРА и РАI-1 не выявлено существенных различий между группами пациентов с рецидивом ВТЭ и без ретромбоза соответственно: ТРА Del/Ins (53,3% против 42,7%), ТРА Ins/Ins (32,4% против 29,1%); РАI-1 -675 4G/5G (41,9% против 46,6%), РАI-1 -675 4G/4G (34,3% против 37,9%).

Заключение: Генотип ТРА Del/Del, ассоциированный со сниженной продукцией этого фактора, обладает возможным протективным эффектом в отношении риска развития рецидива венозного тромбоза. Напротив, варианты генов ТРА и РАI-1, предрасполагающие к высокой фибринолитической активности плазмы крови, чаще встречались в группе больных с повторными эпизодами ВТЭ.

Швецов А.Н., Маркова И.В., Лазарев А.А., Гончарова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А РАННЕГО ВОЗРАСТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Краткое вступление: Необходимым условием обеспечения любого терапевтического подхода в лечении больных гемофилией А раннего возраста («по требованию», «профилактика», «индукция иммунной толерантности») является наличие адекватного венозного доступа. Использование имплантируемых систем длительного венозного доступа позволяет значительно повысить эффективность терапии у пациентов данной возрастной группы, однако существует риск развития осложнений. По данным литературы, самым частым осложнением является инфекция (0,66/1000 катетер/дней), вторым основным осложнением является тромбоз (0,056/1000 катетер/дней).

Цель работы: Оценить осложнения, которые развились у больных гемофилией А раннего возраста при использовании имплантируемых венозных портов.

Материалы и методы: В клинике НИИ ДОГиТ им.Р.М. Горбачевой под наблюдением находятся 7 больных гемофилией А раннего возраста

(от 1 года до 7 лет), из них 2 больных тяжелой формой гемофилии А, 5 больных ингибиторной формой. Всем больным для проведения терапии была выполнена имплантация центрального венозного порта.

Результаты и обсуждение: Время наблюдения составило от 113 до 1465 катетер/дней. Всего было выявлено 4 случая нарушения проходимости катетера и 1 случай катетерассоциированной инфекции. В случае инфицирования, которое возникло через 100 дней после имплантации, катетер был удален. Один случай нарушения проходимости потребовал ревизии имплантированной порт системы, в 3 случаях потребовалось промывание просвета катетера раствором урокиназы. После восстановления проходимости имплантируемых систем, был продолжено их использование. Пациенту с инфекционным эпизодом планируется повторная имплантация венозного порта.

Заключение: Использование порт-систему у больных гемофилией А раннего возраста может приводить к осложнениям, но они контролируются и не оказывают влияния на эффективность терапии.

Шпакова В.С., Кривченко А.И., Пантелеев М.А., Гамбарян С.П., Рукояткина Н.И.

ИНГИБИТОРЫ BCL-2 БЕЛКОВ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ АПОПТОЗ В ТРОМБОЦИТАХ, БЛОКИРУЮТ ИХ АКТИВАЦИЮ

ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, г. Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Краткое вступление: При лечении раковых заболеваний противоопухолевыми препаратами побочными эффектами являются тромбоцитопения и нарушение активации тромбоцитов, что вынуждает приостанавливать лечение. Тромбоцитопения может возникать вследствие нарушения активации тромбоцитов, нарушения их продукции и апоптоза тромбоцитов. Основными ингибирующими системами в тромбоцитах являются циклические нуклеотиды и активируемые ими протеинкиназы

А и G (PKA и PKG). Одним из основных субстратов PKA и PKG в тромбоцитах является белок VASP (Vasolidator-stimulated phosphoprotein). Несмотря на то, что тромбоциты – безъядерные образования, в них наблюдается высокий уровень синтеза многих белков-регуляторов апоптоза, главными из которых являются белки BCL-2 семейства. Благодаря значению антиапоптотических белков данного семейства в формировании устойчивости клеток к апоптозу, они были выбраны целью в развитии

новой противораковой терапии, направленной на индукцию апоптоза в опухолевых клетках. Однако применение низкомолекулярных BCL-2 ингибиторов часто вызывает тромбоцитопению.

Цель работы: Исследование влияния следующих ингибиторов BCL-2 белков на апоптоз и активацию тромбоцитов: MIM1, ингибирующий MCL-1; AVT-199, селективный ингибитор BCL-2; WENI-539, ингибитор BCL-XL; AVT-737, ингибитор BCL-2, BCL-XL и BCL-w; госсипол, ингибирующий белки BCL-2 и BCL-XL; обатоклак, блокирующий все антиапоптотические белки BCL-2 семейства.

Материалы и методы: Тромбоциты выделялись из крови здоровых доноров. Для оценки экстернализации фосфатидилсерина (PS) и активации интегринов α IIb β 3 использовали метод проточной цитометрии. Уровень экстернализации PS определяли по связыванию с Annexin-V, активацию интегринов α IIb β 3 измеряли по связыванию с меченым фибриногеном. Для определения степени фосфорилирования белка VASP и активации каспазы 3 использовали анализ Western-blot.

Результаты и обсуждение: Мы показали, что обатоклак, госсипол, AVT-737 и WENI-539 вызывают экстернализацию PS на поверхности тромбоцитов, при чем в случае обатоклака и госсипола эффект достигал максимума через 10 мин, а в случае AVT-737 и WENI-539 – только через 1 ч. AVT-737 и WENI-539, в отличие от обатоклака и госсипола вызывали расщепление каспазы 3, что свидетельствует о развитии каспаззависимой гибели тромбоцитов, тогда как обато-

клак и госсипол вызывали каспаззависимую гибель тромбоцитов. Обатоклак, госсипол, AVT-737 и WENI-539 блокировали активацию интегрин α IIb β 3, вызванную TRAP-6, агонистом тромбоинового рецептора PAR-1, совпадающую по времени с возникновением апоптоза в тромбоцитах. При этом обатоклак и госсипол показали отсутствие фосфорилирования белка VASP, что свидетельствует о том, что механизмы действия данных ингибиторов не связан с активацией PKA/PKG системы, а, возможно, обусловлен другими механизмами. AVT-737 и WENI-539 вызывали фосфорилирование VASP, что говорит об активации PKA/PKG ингибирующей системы в тромбоцитах, совпадающей по времени с экстернализацией PS и ингибированием активации интегрин α IIb β 3. MIM1 и AVT-199 (ингибиторы белков MCL-1 и BCL-2 соответственно) не вызывали апоптоз тромбоцитов и не оказывали существенного действия на их активацию.

Заключение: Ингибиторы белков BCL-2 и MCL-1 (AVT-199 и MIM1 соответственно), не вызывают апоптоз и не влияют на активацию тромбоцитов. AVT-737 и WENI-539 вызывают каспаззависимый апоптоз в тромбоцитах, а ингибиторы обатоклака и госсипол индуцируют каспаззависимую гибель тромбоцитов. При этом данные ингибиторы блокируют активацию тромбоцитов. Ингибирование активации, вызванное госсиполом или обатоклаком, не зависит от активации PKA/PKG сигнальной системы, а, возможно, обусловлено другими механизмами.

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

ОСОБЕННОСТИ ГИСТО- И ИММУНОГИСТОАРХИТЕКТониКИ У БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) – редкий тип лимфомы Ходжкина (ЛХ), имеющий варибельную гистологическую картину, требующую проведения дифференциальной диагностики как с классической ЛХ, так и с крупноклеточными лимфомами.

Цель работы: Проанализировать гистологические и иммуногистохимические варианты (паттерны) у больных НЛХЛП в дебюте заболевания.

Материалы и методы: В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ проведен анализ биоптатов лимфатических узлов пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП в дебюте заболевания, сопоставление гистологической картины и иммуногистоархитектоники у 62 больных (мужчины/женщины 3,8:1) в возрасте от 17 до 68 лет (медиана возраста 37 лет) с использованием морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований.

Результаты и обсуждение: Было выделено 4 гистологических варианта НЛХЛП: с нодулярным ростом, с нодулярным ростом и наличием значительного количества экстра nodулярных LP-клеток, с нодулярно-диффузным ростом (25–75% диффузный рост), преимущественно диффузным ростом (более 75% диффузный рост, с наличием хотя бы одного типичного нодуля). На основании расположения опухолевых LP-клеток при ИГХ-исследовании с антителом к CD20 было выделено 3 иммуногистохимических паттерна НЛХЛП: паттерн А – LP-клетки расположены в пределах В-клеточных нодулей; паттерн В – LP-клетки расположены интра- и экстра nodулярно с сохранением В-клеточных нодулей или при наличии «вала» из В-лимфоцитов по периферии нодулей; паттерн С –

преобладает (более 50% площади среза) диффузное или крупноочаговое дискретное расположение LP-клеток без наличия В-клеточного «вала». Паттерн А наблюдался у 19 (31%), паттерн В – у 33 (53%), паттерн С – у 10 (16%) из 62 пациентов. У 8 (13%) из 62 больных развился рецидив заболевания. При наличии паттерна А в дебюте заболевания рецидив развился у 1 (5%) из 19 больных, паттерна В – у 5 (15%) из 33, паттерна С – у 2 (20%) из 10 больных. При сопоставлении гистологического варианта и ИГХ паттерна мы отметили, что при паттерне А морфологически наблюдался нодулярный характер роста, при паттерне В – нодулярный рост с наличием экстра nodулярных LP-клеток или нодулярно-диффузный рост, при паттерне С – преобладал диффузный рост. У 3 (4,8%) из 62 больных отмечалось наличие синцитиоподобных скоплений/пластов опухолевых клеток в пределах нодулеподобных структур, однако, иммуногистоархитектоника в этих случаях оценивалась в рамках трех основных паттернов. Критерием трансформации в В-клеточную крупноклеточную лимфому явилось наличие пластов крупных опухолевых клеток с морфологией центральных и иммунобластов без формирования нодулеподобных структур мелкими В-клетками. Трансформация НЛХЛП в крупноклеточную В-клеточную лимфому в дебюте заболевания наблюдалась в 1 (1,6%) из 62 случаев.

Заключение: НЛХЛП имеет варибельную морфологическую картину и иммуногистоархитектонику опухолевого субстрата, что позволило нам выделить 3 гистологических варианта и 4 иммуногистохимических паттерна, отличающиеся частотой развития рецидивов заболевания и характеризующие признаки гистологической/иммуногистохимической трансформации в рамках одной нозологической формы НЛХЛП.

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

ИММУНОФЕНОТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) – редкий тип лимфомы Ходжкина (ЛХ), в котором при анализе морфологической картины и иммуногистоархитектоники биоптатов лимфатических узлов 62 пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП мы выделили 4 гистологических варианта и 3 иммуногистохимических паттерна (А, В, С). При НЛХЛП опухолевым субстратом являются LP-клетки (LP-лимфоидное преобладание (до 2008 г. – L&N-клетки), которые характеризуются интенсивной экспрессией CD20, гиперэкспрессией Oct.2 и наличием розеткоподобных структур из PD.1+ T-лимфоцитов.

Цель работы: Сопоставить иммуногистохимические варианты (паттерны) у больных НЛХЛП в дебюте заболевания с иммунофенотипом опухолевых LP-клеток.

Материалы и методы: В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ проведен анализ биоптатов лимфатических узлов пациентов с установленным диагнозом НЛХЛП в дебюте заболевания, сопоставление иммуногистоархитектоники и иммунофенотипа опухолевых LP-клеток у 62 больных (мужчины/женщины

3,8:1) в возрасте от 17 до 68 лет (медиана возраста 37 лет) с использованием расширенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Результаты и обсуждение: У всех больных в дебюте заболевания опухолевые клетки экспрессировали CD20, Oct.2 (гиперэкспрессия), PAX 5 (интенсивно), BCL-6; с наличием PD.1-позитивных розеткоподобных структур вокруг LP-клеток; во всех случаях реакция с антителом к EBV (LMP1) негативна. На основании расположения опухолевых LP-клеток при реакции с антителом к CD20 у всех больных были определены иммуногистохимические паттерны (А, В и С). В анализируемой группе у 20 из 62 пациентов было проведено ИГХ-исследование с антителом к CD19. При паттерне А экспрессия CD19 в опухолевых клетках отмечалась в 1 (17%) из 6 случаев, при паттерне В – в 6 (86%) из 7 случаев, при паттерне С в 7 (100%) из 7 случаев. ИГХ-исследование с антителом к BCL-2 (клон 124) выполнено в 36 случаях в анализируемой группе больных. При паттерне А опухолевые LP-клетки экспрессировали BCL-2 в 0 (0%) из 8 случаев, при паттерне В – в 7 (33%) из 21 случая, при паттерне С – в 7 (100%) из 7 случаев. Экспрессия фасцина в

LP-клетках была оценена в 14 случаях в анализируемой группе, из них выявлено 7(50%) позитивных случаев. При паттерне А LP-клетки экспрессировали фасцин в 1 (33%) из 3 случаев, при паттерне В -- в 3 (60%) из 5 случаев, при паттерне С -- в 3 (50%) из 6 случаев. Экспрессия PU.1 в LP-клетках была оценена в 42 случаях в анализируемой группе, из них 24 (57%) случаев было позитивных. При паттерне А LP-клетки экспрессировали PU.1 в 7 (54%) из 13 случаев, при паттерне В -- в 14 (58%) из 24 случаев, при паттерне С -- в 3 (60%) из 5 случаев.

Заключение: Иммуногистохимические паттерны А, В и С рассматриваются нами как признаки иммуногистохимической трансформации

в рамках нозологической формы НЛХЛП с изменением иммунофенотипа опухолевых клеток. При сопоставлении иммунофенотипа опухолевых клеток и трех паттернов установлено, что при иммуногистохимической трансформации (паттерн А -- паттерн С) возрастает частота экспрессии CD19 и BCL-2 LP-клетками, достигая 100% в паттерне С. Корреляции экспрессии PU.1 и фасцина в LP-клетках с иммуногистохимическим паттерном НЛХЛП не обнаружено. Наличие экспрессии фасцина в 50% случаев и наличие экспрессии PU.1 в 57% случаев НЛХЛП не позволяет использовать эти маркеры при дифференциальной диагностике с классической ЛХ.

Шутов С.А., Данишян К.И., Карагюлян С.Р., Зозуля Н.И., Прасолов Н.В., Шутова А.С.

ПРОТОКОЛ FAST-TRACK/ERAS ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: В настоящее время существуют протоколы заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных тяжелой формой гемофилии, но поскольку фенотипические проявления гемофилии различны, требуется индивидуальный подход к подбору заместительной гемостатической терапии для снижения риска геморрагических и тромботических осложнений.

Цель работы: Определить направление персонализации при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией.

Материалы и методы: Проведено смешанное исследование, основанное на анализе 45 больных тяжелой формой гемофилии (медиана возраста 46 лет). Всем больным выполнены абдоминальные хирургические вмешательства, 15 больных схема заместительной гемостатической терапии определена на основании дооперационного тестирования с помощью интегральных гемостазиологических тестов – тромбодинамики и тромбозластографии. Реабилитация включала элементы ERAS протокола. Группу сравнения составили 30 пациентов, гемостаз осуществляли по общепринятому международному протоколу. В качестве заместительной гемостатической терапии применяли рекомбинантные концентраты FVIII и FIX. Для статистической обработки использовали пакет Statistica.

Результаты и обсуждение: На основании тромбозластографии и теста пространственного роста сгустка была определена персональная доза препарата, время первого введения, интервалы между введениями и общая продолжительность терапии. В 10 случаях из 15 протокол заместительной гемостатической терапии не отличался от мирового стандарта. У 5 (33%) больных применены оригинальные индивидуальные протоколы, что уменьшило суммарную дозу препарата в 2,1 раза. В соответствии с ERAS протоколом всем 15 больным применяли схему ранней активизации и энтерального питания (первые 12–24 ч после операции) при адекватной анальгезии. В результате уменьшена средняя продолжительность пребывания в стационаре в 2,3 раза, экономическая выгода составила 57,4%. Осложнения тромботического и геморрагического характера не зафиксированы.

Заключение: Проведенное исследование, основанное на элементах протокола ERAS с применением интегральных гемостазиологических тестов, позволило в 33% случаев подобрать оптимальную индивидуальную схему заместительной гемостатической терапии, что позволило снизить риск тромботических осложнений без увеличения риска геморрагических интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить риск появления ингибитора к факторам свертывания, а также снизить экономические затраты.

Шухов О.А., Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Петрова А.Н., Немченко И.С., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Цыба Н.Н.

5-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «РАННЯЯ ИНДУКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ И МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Современные рекомендации по терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) декларируют принцип своевременного переключения пациентов на ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК2) в случае неудачи терапии как 1-й, так и 2-й линии с целью индукции глубокого ответа на терапию и уменьшения рисков прогрессирования ХМЛ. Временные интервалы оценки и характеристика ответов были представлены в «Федеральных рекомендациях по диагностике и терапии ХМЛ» в 2013 г. и обновлены в 2017 г. С июня 2012 г. в «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ проводится пилотное проспективное исследование: «Ранняя индукционная терапия и мониторинг (РИТМ) больных ХМЛ согласно современным рекомендациям».

Цель работы: Оценить эффективность терапии ХМЛ при выполнении современных рекомендаций. Первичная конечная точка: достижение большого молекулярного ответа (БМО) к 12-му месяцу терапии. Вторичные конечные точки: общая 3-летняя и 5-летняя выживаемость, достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) к 1 и 3 году терапии, достижение БМО и глубокого молекулярного ответа (ГМО) к 3 и 5 году терапии.

Материалы и методы: Критерии включения: взрослые больные с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе, отсутствие предшествующей терапии противоопухолевыми препаратами (за исключением гидроксимочевины), возможна терапия ИТК не более 2 нед, наличие уточненного типа транскрипта BCR-ABL, Ph-хромосомы в дебюте заболевания. В исследование включено 115 больных из 28 региональных центров. Демографическая характеристика: 62 (54%) женщины, медиана возраста на дату диагноза 44 года (18–84 лет). Группы по Sokal: низкий – 45%, промежуточный – 31%, высокий риск – 24%. Иматиниб в качестве 1-й линии получали 107(93%), ИТК2 8(7%). Изменения терапии проводили в случае выявления неудачи на любом сроке терапии, из-за непереносимости ИТК и по другим причинам. Мониторинг проводили в

лабораториях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. Обеспечение препаратами ИТК терапии 1-й и 2-й линии осуществляли в регионах проживания на основании консультативных заключений из ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. При анализе применяли методы описательной статистики, анализ выживаемости и анализ кумулятивной частоты ответов. Событийный анализ проводили по принципу «intention-to-treat».

Результаты и обсуждение: Медиана наблюдения составила 2,8 (0,1–5,3) года. Общая 5-летняя выживаемость составила 96%. Две смерти: 1 больной в следствие прогрессирования ХМЛ через 2 мес от начала терапии, вторая больная – несчастный случай. 32% больных завершили терапию 1-й линии по разным причинам, таким образом 5-летняя выживаемость без смены терапии составила 56%. 7(6%) получили ИТК2 или экспериментальную терапию в рамках клинических исследований в 3-ю и последующие линии терапии. Кумулятивная частота ПЦО к 3 и 5 году составила 96%. Кумулятивная частота достижения БМО через 1 год терапии, через 3 и 5 лет составила 56, 85 и 88% соответственно. Частота ГМО к 3 и 5 году терапии составила 60 и 73% соответственно. 12 (10%) больных прекратили терапию в рамках клинической апробации по сохранению ГМО без терапии. На момент проведения анализа в группе больных, получающих терапию ИТК более 12 мес, в оптимальном ответе пребывает 69% больных, 26% больных находятся в зоне предупреждения и 5% в зоне неудачи терапии.

Заключение: Выполнение рекомендаций по своевременному переключению больных с неудачей к проводимой терапии в итоге позволило сократить долю пациентов с неудачей терапии до 5%, тем самым вывести их из-под риска прогрессирования и смерти от ХМЛ. Высокий процент больных с ГМО позволит в будущем увеличить долю больных в ремиссии без лечения, что дает не только значимый социальный, но и экономический эффект в условиях постепенного увеличения популяции больных ХМЛ.

Яковлева Е.В., Сурин В.Л., Демидова Е.Ю., Лихачева Е.А., Кумскова М.А., Горгидзе Л.А., Коняшина Н.И., Зозуля Н.И.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VII: ЗАВИСИМОСТЬ ФЕНОТИПА ОТ ГЕНОТИПА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Краткое вступление: Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (FVII) относится к редким наследственным коагулопатиям. Распространенность в популяции составляет 1:500 000–1 000 000. Клинический фенотип заболевания характеризуется различиями по интенсивности и локализации кровоточивости. Ген FVII локализуется на хромосоме 13q34. Вопрос взаимосвязи клинического течения заболевания и генетических изменений FVII остается открытым.

Цель работы: Проанализировать генетические дефекты FVII и клинический фенотип больных с дефицитом FVII.

Материалы и методы: Анализируемую группу составили 7 больных (6 женщин, 1 мужчина), медиана возраста 35 лет. По лабораторным данным тяжелую форму заболевания имеют 2 больных (FVII менее 1%), среднетяжелую – 2 больных (FVII 1–10%); легкую – 3 больных (FVII более 10%). Проведен анализ первичной структуры функционально значимых участков гена FVII.

Результаты и обсуждение: У 3 больных обнаружена микроделеция в кодоне 464 (CD464 delC), приводящая к образованию в белковой молекуле FVII удлиненного химерного карбоксильного конца в 31 аминокислотный остаток. У одного из этих больных мутация в гомозиготном состоянии, а у 2 других (компаунды) – в сочетании с мутацией в промоторной области (-55 C/T) и делецией 15-нуклеотидов в самом начале экзона 9 (кодоны 273–277), приводящей к потере 5 аминокислот без сдвига рамки считывания. У компаундов наблюдаются тяжелая форма заболевания (FVII менее 1%) и тяжелый клинический фенотип (профузные носовые кровотечения, меноррагии, кровотечения

после экстракции зубов, после родов). Больная, гомозиготная по делеции CD464 delC, имеет среднетяжелую форму заболевания (FVII 2–6%), но тяжелый клинический фенотип, схожий с вышеописанными больными. Другая больная со среднетяжелой формой дефицита FVII (FVII 5%) оказалась компаундом по мутации сплайсинга IVS3+1 G>A и ранее не описанной в литературе замене G>A в первом нуклеотиде экзона 2, приводящей одновременно к замещению остатка глицина на остаток аспарагиновой кислоты в позиции 22 (Gly22Asp) и нарушению сплайсинга. Она имеет легкий клинический фенотип (однократный эпизод геморрагических проявлений в виде постинъекционных гематом в области лица). У 2 больных легкой формой дефицита FVII (33–35%) выявлено гетерозиготное носительство известных мутаций Ala429Thr и CD231delTTG. Одна женщина имеет среднетяжелый клинический фенотип (эксимозы, меноррагии, гематометра в послеродовом периоде), другая – геморрагических эпизодов не отмечала. У третьего больного легкой формой заболевания (FVII 62%) и легким клиническим фенотипом (в детстве носовые кровотечения) выявлена гомозиготная замена T>C в позиции -122.

Заключение: Проведенный анализ показал, что мажорным нарушением гена FVII является микроделеция в кодоне 464 (CD464 delC). Больные с указанной мутацией характеризуются тяжелым клиническим фенотипом, но имеют разную активность FVII в плазме (менее 1–6%), что соответствует тяжелой и среднетяжелой форме заболевания по лабораторным данным. Мутация экзона 2 Gly22Asp с нарушением сплайсинга у больной среднетяжелой формой заболевания (FVII 5%) и легким клиническим фенотипом описана впервые.

Соколова М.А., Васильев С.А., Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Соловьева Т.И., Двирнык В.Н., Орел Е.Б., Марголин О.А., Кумар Раджу, Пивник А.В., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИИ JAK2V617F ДЛЯ БОЛЬНЫХ РН- НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ТРОМБОЗОМ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВЕН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, Москва; ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова» ДЗ г. Москвы

Краткое вступление: Истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) несут в себе значительный риск развития тромбоза абдоминальных вен (ТАВ): синдром Бадда–Киари (СБК) с частотой встречаемости 50% случаев и тромбоз портальной вены (ТПВ) в 25% случаев. Однако у 25–65% больных миелолипролиферативные заболевания (МПЗ) могут не иметь явных клинико-гематологических свойств в дебюте заболевания, несмотря на наличие мутации Jak2V617F (Jak2+), при нормальном числе клеток периферической крови и трактоваться как «латентные» МПЗ.

Цель работы: Определить диагностическую значимость мутации Jak2V617F у пациентов с ТАВ, определяемой в качестве маркера латентного течения МПЗ.

Материалы и методы: Исследована когорта из 71 больного с тромбозом абдоминальных вен. С целью идентификации лежащей в основе причины развития тромбоза, проводился скрининг на тромбофилию, включая тестирование на антифосфолипидные антитела, уровни протеинов С и S, мутации фактора V Лейден, фактора II протромбина. Скрининг на МПЗ, включал подсчет числа клеток периферической крови, анализ мутации Jak2V617F, трепанобиопсию. Образцы ДНК на наличие мутации Jak2V617F были исследованы у 51 из 71 больного.

Результаты и обсуждение: Больные ($n = 71$, 53 женщины и 18 мужчин) с ТАВ были распределены на три группы в зависимости от фактора риска тромбоза: ТПВ или СБК с известным этиологическим фактором, к которым могут быть отнесены -- МПЗ «латентные», «открытые» (ЭТ, ИП) и не-МПЗ (другие возможные гематологические заболевания) -- 49 больных; ТПВ и СБК вторичные по отношению к циррозу -- 6; ТАВ с неизвестным этиологическим фактором -- 16. Медиана возраста в момент ТАВ составила 35 (20--67) лет. Не отмечено статистически значимой разницы между группами с МПЗ и без МПЗ в момент диагноза по концентрации гемоглобина 134 (97--192)

г/л против 131 (108--181) г/л и гематокрита 41 (27--57) % против 38,6 (22--42) % соответственно. В тех же группах по числу тромбоцитов $346 (97--192) \times 10^9/\text{л}$ против $268 (133--638) \times 10^9/\text{л}$ и лейкоцитов $9 (4--17) \times 10^9/\text{л}$ против $7 (3--15) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Другие тромбофилические факторы риска тромбоза распределялись равномерно в группах больных положительными по Jak2V617F, что подтверждает многофакторность в развитии ТАВ и необходимость исследования мутации Jak2V617F даже с тромбофилией. У 37(73%) из 51 больного была обнаружена мутация Jak2V617F. Трепанобиопсия выполнялась у 57(80%) из 71 больного, где 31 больной был идентифицирован как «латентные» МПЗ, положительных по мутации Jak2V617F ($n = 20$), которые распределились следующим образом: только Jak2+ ($n = 13$) или с подтверждением по биопсии костного мозга ($n = 4$) или только по биопсии костного мозга ($n = 3$). Диагноз «открытого» МПЗ получили 18 больных, не-МПЗ -- 2, без МПЗ -- 6. Среди «латентных» МПЗ 17 (33%) из 51 больного были Jak2+, что соответствовало частоте встречаемости данной мутации у 16(31%) из 51 больного с «открытыми» формами МПЗ. Положительная корреляция наблюдалась между Jak2V617F и трепанобиопсией, где Jak2+ присутствовала у большинства больных МПЗ (86%) и у 33% больных без МПЗ по биопсии костного мозга. Таким образом, было продемонстрировано, что Jak2+ четко коррелирует с биопсией костного мозга для МПЗ и имеет большое прогностическое значение для выявления скрытых/«латентных» форм МПЗ.

Заключение: Данное исследование показало, что первичный тромбоз абдоминальных вен часто является проявлением лежащего в основе МПЗ у большинства Jak2V617F-положительных больных. Поиск мутации Jak2V617F должен стать частью рутинного обследования пациентов с латентной клональной миелолипролиферацией в присутствии ТАВ, где параметры периферической крови зачастую имеют нормальные значения.

ОРГАНИЗАТОРЫ IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ
И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ



КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР: ООО «ФАРМ ИВЕНТ»



ПРИ ТЕХНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ АГЕНТСТВА D-МАЙС



ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР
IV КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ – 1 MEDTV

ПАРТНЕР – ФОНД БОРЬБЫ С ЛЕЙКЕМИЕЙ

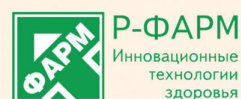


СПОНСОРЫ КОНГРЕССА

ПЛАТИНОВЫЕ

AMGEN[®]

ЗОЛОТЫЕ



СЕРЕБРЯНЫЕ



БРОНЗОВЫЕ



СПОНСОРЫ

